



Лукьянов А.М. ✉, Шедько В.В.

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Актинический кератоз: факторы риска, клиника, диагностика, лечение. Часть I

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: написание, сбор данных, аналитика, редактирование – Лукьянов А.М.; редактирование – Шедько В.В.

Подана: 13.03.2024

Принята: 18.03.2024

Контакты: alexlukyanau@gmail.com

Резюме

Актинический кератоз (Actinic Keratosis – АК) представляет собой внутрикожную пролиферацию гистологически атипичных кератиноцитов на участках кожи, хронически подверженных воздействию ультрафиолетового излучения.

Любой единичный очаг АК может иметь один из трех возможных исходов: спонтанная ремиссия, стабильное состояние очага без прогрессирования, трансформация в *in situ* или инвазивную плоскоклеточную карциному.

Возраст, фототип (светлая кожа, светлые глаза), активное времяпрепровождение на свежем воздухе (по профессиональным причинам – моряки, фермеры, строители и т. д., или проведение досуга), андрогенетическая алопеция могут рассматриваться как основные факторы риска при подозрении на злокачественное перерождение.

Клиника АК преимущественно формируется на открытых солнцу участках кожи. Основные проявления: цвета окружающей кожи сухие, шероховатые, иногда покрытые коркой, элементы на эритематозном основании. АК часто сочетается с другими признаками фотостарения (гелиодермии) – солнечным эластозом, актиническим лентиго, морщинами. Иногда АК трудно отличить от других гиперкератотических доброкачественных состояний (например, лихеноидного кератоза и др.). Обычно АК не сопровождается субъективными жалобами, но иногда присутствуют болезненность и зуд.

Диагноз АК часто устанавливается клинически, на основании типичных проявлений, без морфологического подтверждения, в связи с чем это состояние не имеет обязательной регистрации в базах данных. Дермоскопия может предоставить дополнительную информацию. Если диагноз клинически не определяется или есть подозрение на инвазивность, необходимо проводить биопсию АК с последующим гистологическим исследованием.

Основная цель лечения АК – профилактика злокачественных новообразований, а также эстетические показания и облегчение таких симптомов, как болезненность и зуд. Методики лечения могут быть нацелены непосредственно на деструкцию очага АК (кюретаж, криотерапия), а также могут быть направлены на санацию «поля» АК (топические лекарственные средства, фотодинамическая терапия – ФДТ).

Некоторые национальные руководства рекомендуют лечение АК и последующее клиническое наблюдение за пролеченными пациентами из-за сохраняющегося

злокачественного потенциала, другие не настаивают на этом. Рутинное обязательное лечение АК влечет за собой значительную нагрузку на врачей общей практики и специализированную дерматологическую и онкологическую помощь, которые во многих случаях перегружены диагностикой и лечением растущего числа злокачественных новообразований кожи.

Настоящий материал подготовлен с целью предоставления всесторонней информации по эпидемиологии, патогенезу, клинике, диагностике и лечению АК для врачей-дерматологов, онкологов, косметологов, а также других специалистов, так или иначе сталкивающихся с проблемами этого заболевания.

Ключевые слова: актинический кератоз, сквамозно-клеточная карцинома, поле канцеризации, немеланомные раки кожи, дермоскопия

Aliaksandr M. Lukyanau ✉, Vitaly V. Shedzko
N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Minsk, Belarus

Actinic Keratosis: Risk Factors, Clinical, Diagnosis and Therapeutics Aspects. Part I

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: writing, data collection, analytics, editing – Lukyanau A.; editing – Shedzko V.

Submitted: 13.03.2024

Accepted: 18.03.2024

Contacts: alexlukyanau@gmail.com

Abstract

Actinic keratosis (AK – Actinic Keratosis) is a common skin disease characterized by the proliferation of atypical epidermal keratinocytes due to prolonged sun exposure in susceptible individuals. Any single AK lesion may have one of three possible outcomes: spontaneous remission, stable lesion without progression, or transformation to squamous cell carcinoma in situ or invasive. The risks of malignant progression of AK, according to different sources, vary widely, from 0.075-0.096% per year, which is approximately 1% at 10 years, to 10% over 10 years; there are publications that insist on the figure of 16% per year.

Age, phototype (fair skin, light-colored eyes), outdoor activities (for professional reasons such as sailors, farmers, builders, etc., or leisure activities), and androgenetic alopecia can be considered as the main risk factors for suspected malignant degeneration. The prevalence of AK, like basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma, is generally higher in geographic regions with intense solar radiation, but the specific pathogenetic factors associated with the transformation of AK to squamous cell carcinoma are unclear. Clinical manifestations of AK predominantly occur on sun-exposed areas of the skin. Main manifestations include the dryness of lesions, rough texture, sometimes even crusty, with color of surrounding skin and an erythematous base. AK is often combined with other signs of photoaging such as solar elastosis, actinic lentigo, wrinkles. Sometimes AK is difficult to distinguish from other hyperkeratotic benign conditions (for example, lichenoid keratosis, etc.). Typically, AK is not accompanied by subjective complaints, but pain and itching are sometimes present.

The diagnosis of AK is often made only clinically, based on typical manifestations, without morphological confirmation, and therefore this condition does not have mandatory registration in databases. Dermoscopy may provide additional information. If the diagnosis is not clinically evident or there is a suspicion of invasiveness, it is necessary to perform an AK biopsy followed by histological examination.

The main goal of AK treatment is the prevention of malignancy, as well as aesthetic indications and relief of symptoms such as pain and itching. Treatment methods can be aimed directly at the destruction of the AK lesion (curettage, cryotherapy) and also be aimed at the sanitation of the AK "field" (topical drugs, photodynamic therapy – PDT).

Some national guidelines recommend treatment of AK and clinical follow-up of treated patients due to persistent malignant potential, while others do not insist on this. Routine mandatory treatment of AK entails a significant burden on general practitioners and specialized dermatological and oncological care, who are overwhelmed by the growing number of skin malignancies.

This material has been prepared with the aim of providing comprehensive information on the epidemiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis, and treatment of AK for dermatologists, oncologists, cosmetologists, as well as other specialists who may encounter this disease in their practice.

Keywords: actinic keratosis, cutaneous squamous cell carcinoma, field cancerization, non-melanoma skin cancers, dermoscopy, skin biopsy

■ ВВЕДЕНИЕ

Актинический кератоз (Actinic Keratosis – AK) – распространенное заболевание кожи, характеризующееся пролиферацией атипичных эпидермальных кератиноцитов вследствие длительного пребывания на солнце у восприимчивых лиц. Любой единичный очаг АК может иметь один из трех возможных исходов: спонтанная ремиссия, стабильное состояние очага без прогрессирования, трансформация в *in situ* или инвазивную плоскоклеточную карциному [1, 2, 12]. Риски злокачественного прогрессирования АК, по данным разных источников, в значительной степени варьируют от 0,075–0,096% в год, что составляет примерно 1% в 10 лет, до 10% в течение 10 лет; есть публикации, в которых фигурирует цифра 16% в год [2, 12].

Распространенность АК, как и базальноклеточного рака кожи и плоскоклеточного рака, обычно выше в географических регионах с интенсивным солнечным излучением, однако конкретные патогенетические факторы, связанные с трансформацией АК в плоскоклеточную карциному, до настоящего момента не ясны [14].

Единичные очаги АК могут быть совершенно безвредными и иметь лишь косметические последствия для пациента, вместе с тем злокачественная трансформация этого состояния имеет достаточную доказательную базу, поэтому АК необходимо всегда рассматривать с точки зрения предшественника инвазивной плоскоклеточной карциномы (SCC – Squamous Cell Carcinoma) [11]. АК наряду с немеланомными раками кожи (NMSC – Nonmelanoma Skin Cancer) является фактором риска развития злокачественной меланомы (ММ – Melanoma Maligna). Более чем у 40% пациентов с диагнозом множественных очагов АК в анамнезе в течение последующих 5–11 лет регистрируются NMSC и ММ [13]. Особая категория пациентов с трансплантацией

паренхиматозных органов (легкие, почки) и сердца. Из-за иммуносупрессии риски развития SCC из АК возрастают у них более чем в 5 раз [2].

■ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ АКТИНИЧЕСКОГО КЕРАТОЗА

Эпидемиологические сведения по распространенности АК ограничены в основном данными из США и Австралии. Основная причина в том, что в большинстве стран мира это состояние не подлежит обязательной гистологической верификации, а поэтому не регистрируется в базах данных систем здравоохранения. Кроме того, уже выявленные случаи АК не имеют обязательного характера отслеживания с течением времени [41]. АК представляет собой наиболее распространенный дерматологический диагноз у лиц ≥ 45 лет в США; ежегодно с этим диагнозом клиники посещают 5,2 миллиона человек. Число пролеченных случаев АК на 1000 пациентов в учреждениях здравоохранения выросло с 2007 по 2015 г. на 14,6% (с 917,2 до 1051,1), что является яркой демонстрацией растущей распространенности этого заболевания [38–40]. В Европейском регионе, азиатских странах есть лишь несколько исследований по заболеваемости АК, информации из стран Африканского континента и Южной Америки нет [9, 10].

В исследовании, проведенном в Южном Уэльсе, среди пациентов (возраст >60 лет) частота регистрации АК составила 149 случаев на 1000 человеко-лет [42]. Частота заболеваемости АК достигала 60% у австралийских респондентов, у которых в анамнезе уже был когда-то диагностирован АК [43].

Факторы риска развития АК и SCC хорошо изучены:

- воздействие ультрафиолета;
- низкие фототипы кожи (I–II);
- преклонный возраст;
- генодерматозы (например, эпидермолиз, ксеродерма);
- хроническое воспаление;
- воздействие некоторых токсичных веществ (например, мышьяк, смола);
- мужской пол;
- иммуносупрессия (ятрогенное или основное заболевание);
- HPV-инфекция (дискутабельный до настоящего момента фактор) [122].

Во многих исследованиях было показано, что регистрация АК значительно увеличивается с возрастом. АК у детей встречается редко, за исключением некоторых генодерматозов, предрасполагающих к раку кожи, таких как альбинизм или пигментная ксеродерма [20]. Балтиморское исследование (1375 пациентов) показало 5-кратное увеличение частоты АК у пациентов в возрасте от 70 до 79 лет по сравнению с пациентами в возрасте от 50 до 59 лет [44]. Другое, немецкое исследование (90 000 пациентов) продемонстрировало 4-кратное увеличение рисков развития АК у лиц в возрасте от 61 до 70 лет по сравнению с общей популяцией [45].

У мужчин клиника АК формируется чаще. В немецком популяционном исследовании риск развития АК у мужчин был почти в 4 раза выше по сравнению с женщинами, у них также в 3 раза выше вероятность развития обширных многоочаговых повреждений (≥ 10 очагов АК). Это, скорее всего, связано с гендерными различиями в поведенческих стереотипах долгосрочного пребывания на солнце, приверженности к использованию защитных средств и мер, а не с врожденной восприимчивостью [44, 46–52].

Клинические проявления АК формируются почти исключительно в местах хронического воздействия солнечного излучения – на коже головы, лица, тыльной поверхности кистей и предплечий [53–56]. Проявления АК регистрируются на коже лица в 18 раз чаще по сравнению с кожей туловища и конечностей [53]. По данным популяционного исследования, проведенного в Нидерландах, андрогенетическая алопеция продвинутых стадий у мужчин способна увеличить заболеваемость АК более чем в 10 раз [52].

Самые значительные риски развития АК имеют лица со светлой кожей из-за их высокой восприимчивости к UV-излучению [45, 47, 48, 52, 57, 58]. В мультицентровом (8 европейских стран) исследовании случай – контроль констатировали 9- и 4-кратное увеличение рисков развития АК у индивидуумов с I и II фототипами по Фитцпатрику соответственно [57].

Развитие АК и SCC напрямую связано с количеством кумулятивного UV-излучения, которое человек испытывает в течение своей жизни [59–61]. Неоднократно было показано, что интенсивность и хронизация воздействия солнечного излучения влияет на заболеваемость SCC (население, живущее ближе к экватору, подвергаются большему воздействию UV-излучения), однако конкретные патогенетические факторы, связанные с трансформацией АК в SCC, не ясны до сих пор [14, 61–64]. Было также показано, что профессии, связанные с высокой интенсивностью ежедневного пребывания на открытом воздухе, повышают уровень актинического повреждения кожи [57, 60, 65, 66].

Риски АК и SCC значительно увеличиваются у лиц с иммуносупрессией, и в первую очередь у реципиентов трансплантатов солидных органов или пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом [67–70]. Снижение иммунного надзора приводит к клеточному онкогенезу в коже и предрасполагает к развитию клиники поля канцеризации (FC – Field Cancerization) [10]. Уровень распространенности проявлений FC у таких пациентов составляет 17%, имея тенденцию к росту по мере увеличения продолжительности иммуносупрессии [71]. Было показано, что у реципиентов трансплантатов солидных органов, имеющих проявления FC, вероятность развития SCC в 4 раза выше по сравнению с теми, кто имеет клинику АК без FC [71]. Исследований, оценивающих FC у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом, в настоящий момент нет, но риски развития SCC у них в 5–8,6 раза выше, как и показатели частоты рецидивов, метастазов и смертности от SCC [72–78].

■ АКТИНИЧЕСКИЙ КЕРАТОЗ И РИСКИ РАЗВИТИЯ РАКА КОЖИ

У пациентов с АК риск обнаружения рака кожи в течение 10 лет наблюдения в 5 раз выше по сравнению с контрольной группой. Риски достоверно возрастают у пациентов после 59 лет. Кроме того, установлена прямая связь между АК и развитием как кератиноцитарных, так и меланоцитарных злокачественных новообразований кожи (частота регистрации «перенесенного рака кожи» у пациентов с АК составляет 12,8% по сравнению с 1% в группе контроля с относительными рисками для SCC – 7,7, 95% ДИ 6,7–8,8; BCC – 4,4, 95% ДИ 4,1–5,0; MM – 2,7, 95% ДИ 2,1–3,6) [19].

В нескольких исследованиях была предпринята попытка оценить риск перерождения АК в инвазивную карциному. Quaadvlieg P.J. et al. (2006) провели систематический анализ литературы, чтобы помочь клиницистам отличить «хороший» АК от «плохого». Для оценки скорости трансформации было отобрано 12 статей (7 общих

обзоров, 3 проспективных исследования и 2 ретроспективных исследования). Среди проспективных исследований в первом сообщалось о том, что риск трансформации АК в инвазивную SCC за 1 год составляет около 0,1% [22]. Во втором те же авторы изучали скорость спонтанной регрессии АК, а также скорость трансформации в SCC; полученные результаты демонстрировали скорость трансформации – 0,24% [23]. В третьем оценивалась частота развития BCC и SCC у пациентов как минимум с 10 очагами АК; заболеваемость при этом коррелировала с возрастом пациентов и составила 4,16 и 3,2 на 100 000 человеко-лет соответственно [24].

В целом, по данным литературы, риск прогрессирования АК в инвазивную SCC для данного поражения составляет от 0,025% до 20% в год [20]. Glogau R.G. (2000) на основе экстраполяции имеющихся данных предположил, что риск трансформации составляет порядка 8% в год [12]. Однако впоследствии Criscione V.D. et al. (2009) наблюдали группу из 169 пациентов, подавляющим большинством из которых были мужчины (95%) со средним возрастом 68 лет. Средний срок наблюдения составил 42 месяца, среднее количество обследований у каждого пациента – 7 (от 2 до 16). Общее количество наблюдений – 7784 случая АК, в 411 из них была проведена биопсия. Гистологические результаты показали, что 122 (30%) случая были плоскоклеточными карциномами (91 инвазивная и 31 *in situ*), 76 биопсий выявили BCC. Наконец, риск прогрессирования АК в инвазивную SCC составил 0,39% (95% ДИ 0,26–0,57) через год и 1,97% (95% ДИ 1,58–2,47) через 4 года. Этот показатель выше ожидаемого по сравнению с другими известными данными. В противовес этому исследование, проведенное в Квинсленде (Австралия), продемонстрировало высокий уровень регресса у пациентов с распространенным АК. Уровень регрессии в 29% случаев наблюдали при ограниченных формах АК, тогда как для распространенных форм эта цифра возрастала до 74% в течение 12-месячного наблюдения. Среди регрессирующих случаев АК рецидивы наблюдались в 15% случаев, что свидетельствует о высокой трансформационной активности этих поражений [26]. Низкий уровень риска трансформации АК не благоприятствует частой и тем более систематической биопсии в очаге.

■ ПОНЯТИЕ ПОЛЯ АКТИНИЧЕСКОГО КЕРАТОЗА

Концепция поля канцеризации FC была впервые предложена Slaughter D.P. et al. (1953) для эпителиальных тканей, окружающих орофарингеальные карциномы [33]. Авторы обследовали 782 случая плоскоклеточного рака ротоглотки и выявили патологическую атипию в клинически нормально выглядящих прилегающих тканях. Было показано, что впоследствии в этих областях возникали множественные новые вторичные опухоли, которые клинически указывали на рецидив опухоли, но на самом деле были вторыми первичными опухолями. На клеточном уровне FC представляет собой рост мутантного клона, который создает поле клеток, предрасположенных к последующему росту опухоли [34]. С момента своего создания концепция FC получила широкое распространение и при других локализациях, включая рак вульвы, головы и шеи, шейки матки, молочной железы и толстой кишки [34].

Как оказалось, наиболее полно понятие FC раскрывается на примере открытых участков кожи, подверженных хроническому воздействию UV-излучения. Области, вовлеченные в формирование FC, имеют как клинические, так и субклинические признаки актинических повреждений и, следовательно, подвергаются высокому риску развития множественного SCC. Формирование клиники множественного SCC

кожи приводит к росту заболеваемости, а также к росту многократных хирургических манипуляций, что неизменно сказывается на расходной части здравоохранения [35, 36].

Точная идентификация АК с признаками FC имеет первостепенное значение, поскольку она выявляет пациентов, которые подвергаются наибольшему риску формирования множественного SCC кожи, а значит, наибольшему риску развития плохих исходов, связанных с заболеванием [37].

Несмотря на имеющиеся данные, подтверждающие важность исследования очага канцеризации для диагностики, прогнозирования и выбора рациональной тактики лечения АК, стандартизированное определение понятия поля актинического кератоза до настоящего момента отсутствует. О чем свидетельствует отсутствие отдельного кода-рубрификатора в МКБ-10 для АК и FC. Однако у пациентов с FC патологический процесс протекает иначе, чем у пациентов с множественными дискретными очагами АК. Недостаточное понимание проблем полей канцеризации на коже может ошибочно привести к неадекватному лечению пациентов, когда эти пациенты требуют более агрессивного подхода.

Существует несколько определений, относящихся к кожному FC, в большинстве из них наличие субклинического мутированного поля является определяющим признаком этого состояния [32, 79–82]. Очевидно, что субклиническая атипия, индуцированная UV-излучением, окружает видимые участки АК и, вероятно, предшествует их развитию, но это имеет лишь ограниченную клиническую ценность, поскольку для диагностики FC потребуется выполнить биопсию кожи. Также невозможно определить границы поля без видимых признаков АК.

Коллектив авторов провел обзор и экспертную оценку статей, подробно описывающих характеристики поля АК. В общей сложности в 32 обзорных статьях и 47 оригинальных исследованиях были представлены доказательства вызванных солнцем молекулярных (в том числе генетических и иммунологических) и гистологических изменений кожи в подверженных воздействию солнца участках, пораженных АК (табл. 1) [32].

Однако доступная литература была признана недостаточной для клинического определения поля АК. В ходе ретроспективного аудита были оценены видимые признаки солнечного повреждения у 40 пациентов с АК. По мнению экспертов, телеангиэктазии, атрофия и нарушения пигментации считались «надежными или очень надежными» индикаторами поля АК, тогда как симптом «наждачной бумаги» считался «умеренно надежным» индикатором. Это исследование выявило значительный пробел в доказательствах для клинического определения поля АК. Поэтому было предложено использовать клиническое определение поля канцеризации, основанное на выявлении видимых признаков солнечного повреждения, которые, по их мнению, являются надежными индикаторами полевой канцеризации и могут помочь в выборе рационального лечения АК (рис. 1) [32].

Другие предложенные определения FC требуют наличия в анамнезе SCC в актинически поврежденном очаге [82, 83]. Безусловно, видимые изменения в очаге имеют первостепенное значение, но необходимость анамнестической истории SCC может исключить пациентов с FC, у которых еще не развился первый случай SCC, а значит исключить этих пациентов из группы высокого риска и лишить их адекватного лечения.

Таблица 1
Основные положения (молекулярные, иммунологические, генетические, гистологические, клинические), определяющие понятие «поле канцеризации» при АК, взято из [32] с изменениями
Table 1
The definition of the AK field from a molecular/genetic/immunological, histological and clinical perspective, taken from [32] with modifications

Тип доказательства	Основные положения
Молекулярные / иммунологические / генетические	– UV-излучение индуцирует каскад молекулярных сигнальных реакций на клеточном уровне, которые вызывают воспаление, иммуносупрессию, нарушение апоптоза и aberrантную дифференцировку кератиноцита, что приводит к мутагенезу и канцерогенезу; – мутации и изменения в экспрессии генов, участвующих в процессах мутагенеза и канцерогенеза (например, генов-супрессоров опухолей, чаще всего p53), часто происходят на участках, подверженных воздействию солнца; это проявления концепции, известной как «поле канцеризации»; – морфологически нормальные ткани (подлежащие воздействию солнечного излучения), окружающие очаги актинического кератоза (АК) и плоскоклеточного рака (SCC), часто демонстрируют сходную измененную экспрессию некоторых из этих генов; это может свидетельствовать о существовании связи между первоначальными молекулярными изменениями, происходящими в отдельных клетках, и развитием АК или плоскоклеточного рака
Гистологические	– вслед за первоначальными молекулярными изменениями можно обнаружить гистопатологические изменения, характерные для АК; – гистопатологические изменения включают в себя скопление атипичных эпидермальных кератиноцитов с крупными гиперхроматическими и плеоморфными ядрами, некоторые из которых находятся в митозе; – значительные гистологические изменения, предполагающие обширные предопухолевые изменения, часто присутствуют в поврежденной солнцем коже, прилегающей к видимым поражениям АК, что дает дополнительные доказательства «поля канцеризации» и континуума* заболевания
Клинические	– видимые очаги АК чаще всего наблюдаются на фоне поврежденной солнцем кожи (например, дерматогелиоз с солнечным эластозом, желтым изменением цвета, диспигментацией, телеангиэктазиями, эфелидами, лентиго, дряблостью кожи)

Примечание: * континуум – непрерывная совокупность, длительность или последовательность состояний или событий.

Одно из последних, учитывающих вышеописанные проблемы определений предложено в 2020 г. Авторы описывают FC как мультифокальную клиническую атипию с признаками АК или SCC in situ с/без инвазии, возникающую в поле, подверженном хроническому воздействию UV-излучения [84]. По сравнению с пациентами с диффузным АК, у пациентов с FC клинически чаще наблюдаются обширные гиперкератотические чешуйчатые поражения, что позволило предположить прогрессирование в SCC in situ или ранний инвазивный SCC, вместе с тем это не является обязательным признаком для проведения диагностики. У таких пациентов в анамнезе может быть множественный инвазивный SCC в пораженной области, если FC не было диагностировано на ранней стадии [84].

К настоящему моменту существует ограниченное количество эффективных систем, позволяющих оценить FC. Большинство из них предлагает подсчитывать количество АК, однако из-за разнообразной морфологии АК подсчеты нередко бывают затруднительны и неточны [85–87]. Подсчет очагов АК также нецелесообразен, поскольку эти поражения часто сливаются, отдельные участки трудно идентифицировать, а в некоторых случаях они могут спонтанно регрессировать.

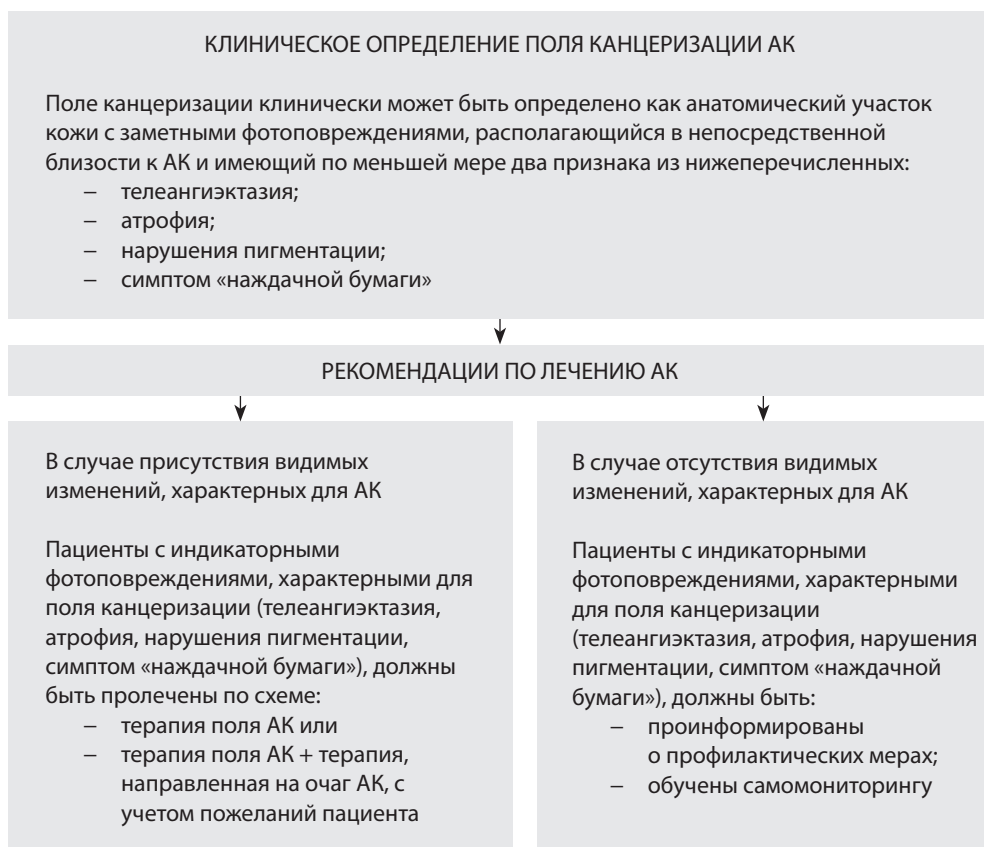


Рис. 1. Клиническое определение поля канцеризации и рекомендации по лечению АК, взято из [32] с изменениями

Fig. 1. Clinical definition of field cancerization and recommendations for management of AK, adapted from [32] with modifications

Индекс площади и тяжести актинического кератоза (AKASI – The Actinic Keratosis Area and Severity Index) был разработан с целью классификации актинических повреждений [88]. Этот индекс стратифицирует FC на лице и волосистой части головы аналогично шкале индекса тяжести течения псориаза (PASI – The Psoriasis Area Severity Index). Чем выше балл AKASI, тем тяжелее степень актинического повреждения. Показатель рассчитывается с учетом трех параметров:

- площади (волосистая часть головы, лоб, правая и левая половины лица);
- процента актинически поврежденной кожи в каждой области;
- степени клинической тяжести АК (эритема, толщина и распространенность).

Проведенные исследования показали, что более высокие показатели AKASI связаны с более высокими рисками SCC и BCC (показатель AKASI для SCC – 6,9, для BCC – 3,3) [79].

Шкала оценки поля актинического кератоза (AK-FAS – The Actinic Keratosis Field Assessment Scale) была создана с аналогичной целью оценки FC кожи [89]. AK-FAS основана на определении тяжести фотоповреждений и гиперкератоза на коже лица и

скальпа. На сегодняшний день эта шкала была проверена только на фотографиях и не применялась в клинических условиях.

Основной недостаток как AKASI, так и AK-FAS состоит в том, что они отнимают много времени и громоздки для повседневной клинической практики. Ни один из инструментов не позволяет полностью измерить и оценить FC, поскольку они не учитывают наличие SCC in situ или инвазивного SCC в поврежденной солнцем области. Ни одна из оценочных систем не валидирована до настоящего момента. Основные требования к подобного рода инструментам остаются неизменными – только простая, проверенная оценочная шкала FC способна помочь клиницисту лучше стратифицировать пациентов с наибольшими рисками прогрессирования SCC.

■ ПАТОГЕНЕЗ АКТИНИЧЕСКОГО КЕРАТОЗА

Генные мутации, вызванные хроническим воздействием UV-излучения, являются основной причиной развития АК. Механизмы, с помощью которых UV-излучение вызывает АК, приведены на рис. 2 [114].

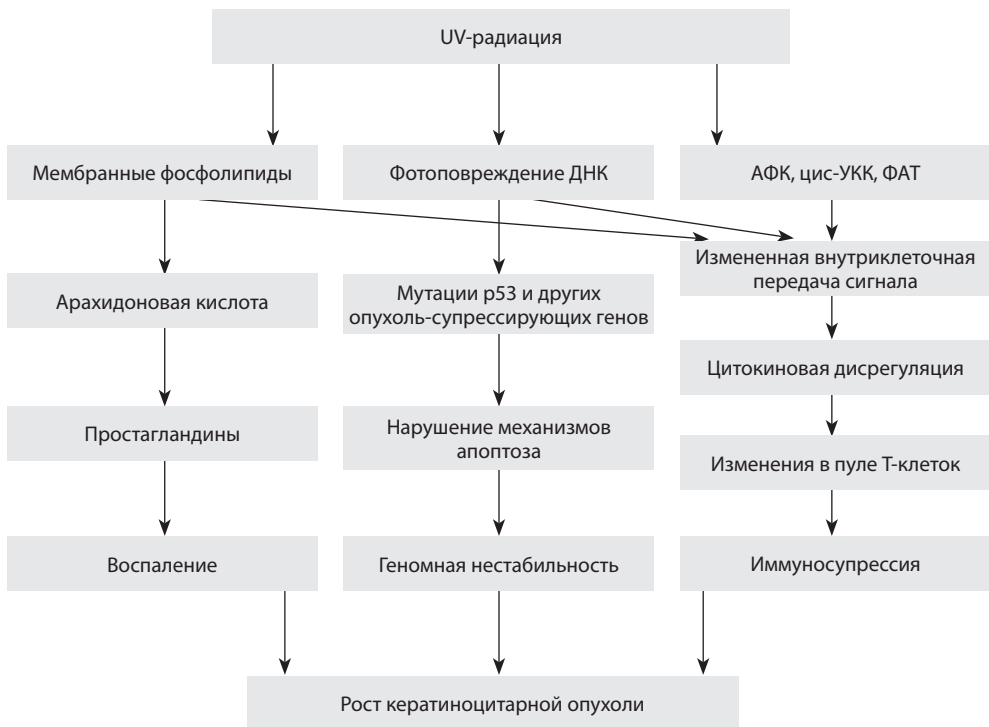


Рис. 2. Влияние UV-излучения на механизмы, формирующие клинику АК, взято из [114] с изменениями (объяснения в тексте)

Примечания: АФК – активные формы кислорода; цис-УКК – цис-трансурокановая кислота; ФАТ – фактор активации тромбоцитов.

Fig. 2. The impact of UV radiation on mechanisms that form AK clinic, adapted from [114] with modifications (explanations are in the text)

UV-излучение поглощается ДНК, фосфолипидами мембран и трансурокановой кислотой (УКК). Генерация фотопродуктов ДНК приводит к мутациям в p53 и других опухоль-супрессирующих генах, продукции медиаторов мембранного липидного происхождения, таких как арахидоновая кислота и фактор активации тромбоцитов (ФАТ), а также цис-УКК; эти эффекторы изменяют внутриклеточную передачу сигналов. Нарушение регуляции цитокиновой среды приводит к воспалению, изменениям гомеостаза Т-клеток и иммуносупрессии. Утрата защитных механизмов, индуцированных p53, ведет к накоплению дополнительных мутаций и нестабильности хромосом, что является основной причиной аномальной пролиферации кератиноцитов (рис. 2).

Процессы и медиаторы, участвующие в формировании клиники АК, представлены в табл. 2.

Обусловленные UVB мутагенные признаки замен СТ и СС-ТТ в сайтах дипиримидиновых димеров были идентифицированы в нескольких ключевых генах-драйверах кожи, подвергающейся воздействию солнечных лучей, АК и SCC [90–93]. TP53 – является наиболее распространенной мутацией-драйвером, обнаруживаемой при SCC, идентифицированной в >90% образцов и, предположительно, играющей

Таблица 2
Актинический кератоз: медиаторы и механизмы патогенеза, адаптировано с изменениями из [114]
Table 2
Actinic keratosis: mediators and mechanisms of pathogenesis, adapted with modifications from [114]

Патофизиологический процесс	Медиаторы	Эффекты
Воспаление	– Арахидоновая кислота – COX-2 – Простагландины – Молекулы адгезии, провоспалительные цитокины – Мастоциты – ROS – MIF	– Перекисное окисление липидов – Увеличение популяции Т-лимфоцитов, клеток Лангерганса – Увеличение p53 и bcl-2 – Снижение Fas (CD95), Fas-лиганда – Связь между хроническим воспалением и опухолевой прогрессией через MIF
Окислительный стресс	– ROS	– Повреждение митохондриальной ДНК и геномной ДНК, перекисное окисление липидов
Иммуносупрессия	– Повреждение ДНК – Foxp3 + Tregs – TLR – HPV – RAF, UCA	– Местная и системная иммуносупрессия – Ингибирование эффекторных генов иммунного надзора – Потенцирование IL-10, TGF-β – Ингибирование активации и пролиферации CD4 Т-клеток – Кожная иммунная защита – Снижение уровня IL-8, что приводит к ослаблению реакции на УФ-излучение – Раннее опосредование иммуносупрессии
Нарушение процессов апоптоза	– p53 – PKC-δ – HPV	– Устранение через подавление активации медиаторов апоптоза CD95 и TRAIL – Через мутации гена устранение проапоптотической опухолевой супрессии – Регуляция апоптотической активности p53 – Ингибирование апоптоза

Окончание таблицы 2

Мутагенез	– MYC прото-онкоген – TSGs: p14^{ARF}, p16^{INK14a}, p15^{Ink4b27} – p53	– Амплификация/сверхэкспрессия – Нарушения, связанные с кодированием кодонов TSGs – Накопление дополнительных геномных мутаций, потеря транскрипционной передачи сигналов
Клеточный рост и дифференцировка	– Е-кадгерин/катенин – EGFR – Интерферон – Остеопонтин	– Аномальная экспрессия – Через АФК, фосфорилирование/инактивацию, нарушение регуляции апоптоза через p38, ERK, AKT – Подавление передачи сигналов интерферона – Повышенная экспрессия при раке
Ремоделирование ткани	– Димеры циклобутана пиримидина – MMPs	– Активация Ras, Raf – Диссоциация NF-κB-IB – Продукция цитокинов (IL-1, IL-6), TNF, IL, GM-CSF – Активация путей арахидоновой кислоты, вызывающих дегрануляцию тучных клеток с высвобождением гистамина – Деградация базальной мембраны – Инвазивность опухоли

Примечания: AKT – A-протеинкиназа (A protein kinase); BCL – белок, регулирующий апоптоз; COX – циклооксигеназа; EGFR – рецептор эпидермального фактора роста (epidermal growth factor recepto); ERK – киназы, регулируемые внеклеточными сигналами (extracellular signal-regulated kinases); Foxp3 – белок, вовлеченный в иммунные реакции (forkhead box p3); GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor); HPV – вирус папилломы человека (human papillomavirus); IL – интерлейкин (interleukin); MIF – фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (macrophage migration inhibitory factor); MMPs – матриксные металлопротеиназы (matrix metalloproteinases); мтДНК – митохондриальная ДНК; NF-κB-IB – ингибитор ядерного фактора κB IB (nuclear factor κB-inhibitor IB); PAF – фактор активации тромбоцитов (platelet-activating factor); PKC – протеинкиназа C (protein kinase C); RAS и RAF – участники митоген-активируемого протеинкиназного пути; АФК – активные формы кислорода; TGF – трансформирующий фактор роста (transforming growth factor); TLR – толл-подобный рецептор (toll-like receptor); TNF – фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor); TRAIL – лиганд, индуцирующий апоптоз, связанный с фактором некроза опухоли (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand); Tregs – регуляторные Т-клетки (regulatory T cells); TSG – ген-супрессор опухоли (tumor suppressor gene); UCA – уркановая кислота (urocanic acid); УФ – ультрафиолет.

ключевую роль в формировании АК и SCC [91]. Белок P53 играет решающую роль как в апоптозе, так и в остановке клеточного цикла после повреждения ДНК, а потеря функции, связанная с UV-излучением, приводит к устойчивости апоптоза [94, 95]. Исследования показали, что клональная экспансия полей с мутацией p53 происходит экспоненциально в ответ на хроническое UV-излучение [96, 97]. Эта экспансия вторична по отношению к низким дозам UV-излучения, равным или ниже энергии, необходимой для возникновения эритемы (субэритемные дозы) [98]. В эксперименте на мышах количество клональных полей с мутацией p53 уменьшается на 60–70% через 2–4 недели после удаления хронического раздражителя UVB [97]. Эти выводы подтверждают эпидемиологические данные о том, что актиническое повреждение и SCC возникают в ответ на хроническое UV-излучение, а не на кратковременную инсоляцию высокой интенсивности.

Мутации TP53 были выявлены в клинически нормальной коже, которая подвергалась воздействию солнечных лучей, а также в фотоповрежденной коже и АК, но практически отсутствовали в защищенных от солнца зонах [99–101]. Клональная экспансия полей с мутацией p53 в клинически нормальной ткани указывает на то, что мутации TP53 возникают на ранних стадиях прогрессирования и ведут к FC и SCC.

Более того, субклоны других ключевых мутаций драйвера SCC были идентифицированы внутри этих клональных участков с мутацией p53, но не в прилегающей коже за пределами клональных полей [102].

Сигнальные пути NOTCH (присутствует в 75–82% SCC) и MAPK были идентифицированы как ключевые мутации-драйверы [90, 103–106]. Другие заметные драйверные мутации, которые, как предполагается, играют роль в прогрессировании SCC, включают CDKN2A, FAT1, RAS, RIPK4 и MMP1 [90, 107–111]. SCC обладает второй по силе (BCC имеет самое высокое) мутационной нагрузкой среди всех злокачественных опухолей человека – от 33,3 до 50 мутаций на мегабазу, кодирующую ДНК, и поэтому трудно определить, какие из вышеперечисленных мутаций являются ключевыми для развития FC и SCC [90, 112, 113].

■ АКТИНИЧЕСКИЙ КЕРАТОЗ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Поскольку происхождение АК неразрывно связано с кумулятивным воздействием UV-радиации, чаще всего в процесс вовлекаются открытые для инсоляции области, такие как лицо, шея, грудь, тыльная поверхность кистей, плечи и волосистая часть головы (у мужчин с андрогенетической алопецией). Классические очаги актинически измененной кожи представляют собой медленно растущие, сухие, эритематозные, пигментированные с телеангиоэктазиями пятна/папулы/бляшки разного диаметра; поверхность элементов почти всегда покрыта желтыми или коричневыми хорошо фиксированными чешуйками (фото 1–3). Степень инфильтрации, гиперкератоза, пигментации и вторичного изъязвления может в значительной степени варьировать. В прилегающих областях обычно формируется картина диффузного хронического солнечного повреждения с рассеянными телеангиэктазиями, эластозом, морщинами, аномалиями пигментации, звездчатыми рубцами и желтой/бледной окраской. Элементы АК на тыле кистей и предплечий обычно толще за счет более выраженных инфильтрации и гиперкератоза. АК обычно протекает бессимптомно, жалобы на жжение и зуд в местах высыпаний пациенты предъявляют редко. Вместе с тем АК может беспокоить индивидуума из-за своей шероховатой поверхности или возникающих эрозий с кровоизлияниями либо без них. Некоторые поражения иногда имеют вид кожного рога, причем в 15,7% такие случаи гистологически являются SCC [115, 116].

Принято выделять несколько клинических разновидностей АК; к наиболее часто встречаемым относят классический и гипертрофический АК, другие варианты встречаются реже и относятся к особым формам АК (табл. 3).

АК может разрешаться спонтанно, рецидивировать или прогрессировать в инвазивный SCC кожи. Процент прогрессирования нелеченого одиночного АК в инвазивную SCC, по данным различных исследований, сильно различается и оценивается в 0,03–30%. Столь высокая вариабельность может быть объяснена разными сроками наблюдения и иммунной компетентностью обследованных пациентов. Прогрессирование процесса в среднем происходит в течение двух лет [117–119].

Переход АК в инвазивную SCC формируется постепенно. Поэтому англо-американские авторы говорят о континууме АК и SCC (гипотеза континуума), в то время как европейская школа рассматривает АК как раннюю форму рака SCC *in situ* [118–120]. Рекомендовано избегать употребления термина «предраковое заболевание» по отношению к АК, поскольку АК уже имеет атипичные клетки и архитектурные

Таблица 3
Актинический кератоз: особые формы
Table 3
Actinic keratosis: special forms

Форма АК	Клиника
Атрофический АК	– гладкое эритематозное пятно – чешуйки на поверхности элемента отсутствуют
АК в форме Cornua cutanea (разновидность гипертрофического варианта АК)	– роговой элемент в виде иголки/шипа/шишки – высота элемента соответствует как минимум половине максимального диаметра основания
Пигментированный АК	– гиперпигментированные пятна – шелушение на поверхности пятен разной степени
Cheilitis actinica	– сухие очаги выраженного хронического воспаления красной каймы нижней губы различной площади – нередко гиперкератотические корки, трещины и изъязвления

нарушения, что по определению соответствует дегенерации, то есть раку. Наличие АК является показателем хронического повреждения кожи солнцем. Примерно 60% случаев кожной SCC возникают из-за АК [121].

Какие очаги актинического кератоза должны быть рассмотрены в качестве кандидатов для проведения биопсии?

Основная причина проведения биопсии при АК – поиск его трансформации/эволюции в SCC. Для правильного выбора сайта важно знать клинические аспекты прогрессирования АК в SCC. Быстро увеличивающийся по площади или толщине или локализующийся вблизи слизистых оболочек (вблизи естественных отверстий) кожный процесс, имеет больший риск трансформации в карциному [27]. В одном из исследований были проанализированы биоптаты 50 случаев АК (папулезная форма) на тыльной стороне кистей, запястий и предплечий [28]. Было констатировано, что клинически гиперкератотическая природа АК и диаметр таких участков более 1 см у светлокотых лиц являются прогностическим аргументом в пользу трансформации, поскольку частота инвазивных поражений при гистологическом исследовании составила у них 50%. В более поздних источниках такие признаки, как боль, эритема, изъязвление, уплотнение, гиперкератоз и увеличение размеров очагов, трактовались как индикаторные для исключения SCC в них [29]. По мнению Fu W. и Cockerell C.J. (2003), проводить биопсию у пациентов с АК необходимо в случае верификации крупных, зудящих, геморрагических, изъязвленных, эритематозных, уплотненных или клинически атипичных поражений [30].

Quaedvlieg P.J. et al. (2006) предположили, что наличие определенного количества клинических признаков должно свидетельствовать о трансформации АК, и предложили использовать в практике аббревиатуру IDRBEU (табл. 4) [21]. Основными признаками злокачественной трансформации очага при АК являются:

- воспаление/уплотнение;
- диаметр очага более 1 см;
- быстрый рост;
- кровоточивость;
- эритема;
- изъязвление.

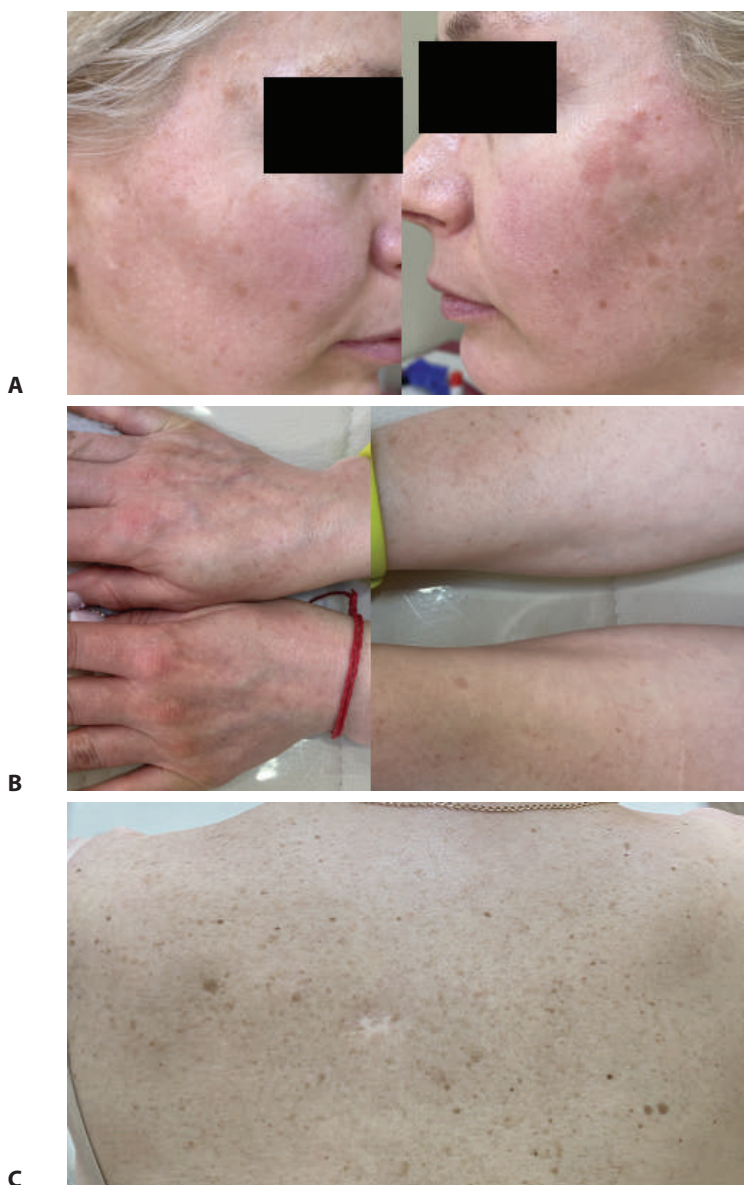


Фото 1. Женщина 45 лет с проявлениями хронического актинического поражения кожи лица (А: множественные мелкие пигментированные и эритематозные пятна и бляшки, гиперкератоз различной степени), тыльной поверхности кистей и предплечий (В: эластозы, пигментированные пятна), плеч и спины (С: преимущественно пигментированные лихеноидные папулы с гиперкератозом на поверхности, признаками атрофии кожи). Собственное наблюдение профессора Лукьянова

Photo 1. Woman 45-year-old with manifestations of chronic actinic damage skin of the face (A: multiple small pigmented and erythematous macules and plaques, varying degrees of hyperkeratosis), back surfaces of hands and forearms (B: elastosis, pigmented macules), shoulders and back (C: predominantly pigmented lichenoid papules with hyperkeratosis on the surface, skin atrophy signs). Professor Lukyanau's own observation



Фото 2. Непигментированные кератозы лица. Женщина 72 лет. Пигментированные и эритематозные шелушащиеся пятна и папулы правой щеки. В области правой носослезной борозды одиночная гиперкератотическая слабопигментированная бляшка с нечеткими границами, центральная часть очага покрыта сросшимися сухими белесыми чешуйками. Собственное наблюдение профессора Лукьянова
Photo 2. Non-pigmented facial actinic keratoses. Woman 72-years-old. Pigmented and erythematous scaly macules and papules of the right cheek. Solitary hyperkeratotic slightly pigmented plaque with poorly defined borders in the area of the right nasolacrimal groove, central part of lesion covered by adherent dry whitish scales. Professor Lukyanau's own observation

К дополнительным признакам следует отнести:

- пигментацию;
- пальпируемый характер поражения;
- боль;
- зуд;
- гиперкератоз.

Таблица 4
Аббревиатура IDRBEU: признаки трансформации очага АК в карциному
Table 4
Abbreviation IDRBEU: signs of AK lesion transformation into carcinoma

Inflammation/Induration	Воспаление/уплотнение
Diametr >1 cm	Диаметр >1 см
Rapid enlargement	Быстрое увеличение площади поверхности
Bleeding	Кровоточивость
Erythema	Эритема
Ulceration	Изъязвление

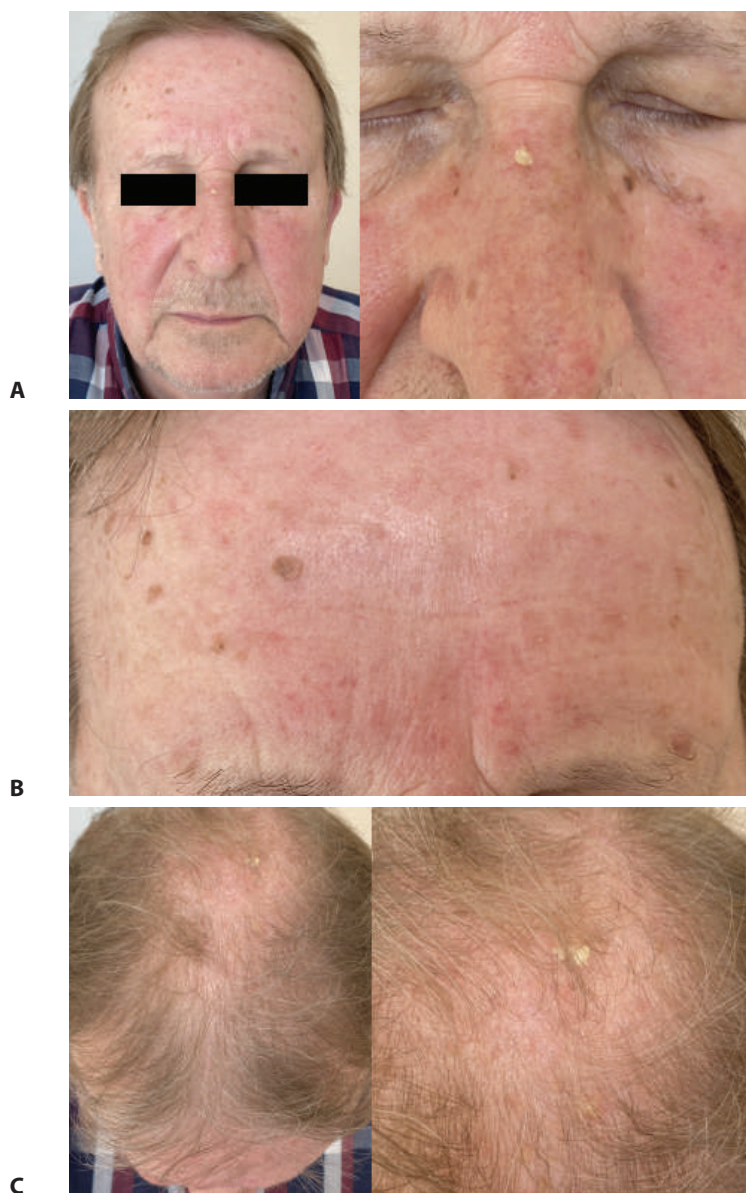


Фото 3. Непигментированный, пигментированный, гиперкератотический актинический кератоз лица и волосистой части головы. Мужчина 66 лет с множественными поражениями от розового до эритематозного и буроватого цвета (шелушащимися пятнами и папулами) лица (А, В: нос, скулы, лоб), волосистой части головы в области облысения (С). На коже переносицы, в области волосистой части головы имеется несколько желтоватых очагов гиперкератоза (А, С). Собственное наблюдение профессора Лукьянова
Photo 3. Non-pigmented, pigmented, hyperkeratotic facial and scalp actinic keratosis. Man 66-year-old with multiple from pink to erythematous and brownish color lesions (scaly macules and papules) of face (A, B: nose, cheekbones, forehead), scalp in the bald area (C). There are several yellowish foci of hyperkeratosis on the skin of the bridge of nose, in the scalp area (A, C). Professor Lukyanau's own observation

■ НЕКЛАССИЧЕСКИЕ ФОРМЫ АКТИНИЧЕСКОГО КЕРАТОЗА И БИОПСИЯ

Обычно клиническая диагностика АК не вызывает трудностей. Вместе с тем отдельные его разновидности могут создавать определенные проблемы. Например, иногда кератотический компонент более выражен, чем при классическом течении, а очаг может стать мокнущим, тогда его можно спутать с себорейным кератозом. Гиперпигментированное поражение, часто обширное и локализованное на лице, может привести к путанице с листовидной формой себорейного кератоза, солнечным лентиго или злокачественным лентиго Дюбрейля. В такой ситуации биопсия обязательна. При развитии лихеноидной формы АК клиника может имитировать такие дерматозы, как плоский лишай (LP – Lichen Planus), лихеноидную реакцию в ответ на употребление лекарственных средств внутрь (лихеноидная токсидермия). Биопсия должна быть рекомендована таким пациентам.

Кроме того, в большом проценте случаев проведенная биопсия АК позволяет выявить другую сопутствующую патологию. Проспективное исследование, проведенное Carag H.R. et al. (2000), сравнивающее первоначальный гистологический диагноз, поставленный на основании биопсии АК (57 пациентов и 69 поражений), и дополнительный диагноз после повторных резекций, показало следующие результаты. В 23 пробах был поставлен дополнительный диагноз. В 14 случаях АК был связан со злокачественным поражением, таким как SCC in situ (9 случаев), инвазивный SCC (2 случая) или BCC (3 случая). Встречались также доброкачественные образования: себорейный кератоз (3 случая), порокератоз (2 случая), фиброзная папула (1 случай), меланоцитарная пролиферация (1 случай), комедоны (1 случай), рубец (1 случай). Эти результаты подчеркивают тот факт, что АК может быть связан с другими основными поражениями.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Chetty P, Choi F, Mitchell T. Primary care review of actinic keratosis and its therapeutic options: a global perspective. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2015 Mar;5(1):19–35. doi: 10.1007/s13555-015-0070-9.
- Dodds A, Chia A, Shumack S. Actinic keratosis: rationale and management. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2014 Jun;4(1):11–31. doi: 10.1007/s13555-014-0049-y.
- Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol*. 2012 May-Jun;87(3):425–34. doi: 10.1590/s0365-05962012000300012.
- Flohil SC, van der Leest RJ, Dowlatshahi EA, Hofman A, de Vries E, Nijsten T. Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in the general population: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol*. 2013 Aug;133(8):1971–8. doi: 10.1038/jid.2013.134.
- Moy RL. Clinical presentation of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Jan;42(1 Pt 2):8–10. doi: 10.1067/mjd.2000.103343.
- Maor D, Ondhia C, Yu LL, Chan JJ. Lichenoid keratosis is frequently misdiagnosed as basal cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol*. 2017 Aug;42(6):663–666. doi: 10.1111/ced.13178.
- Kulberg A, Weyers W. Regressing basal-cell carcinoma masquerading as benign lichenoid keratosis. *Dermatol Pract Concept*. 2016 Oct 31;6(4):13–18. doi: 10.5826/dpc.0604a03.
- Dirschka T, Gupta G, Micali G, Stockfleth E, Basset-Séguin N, Del Marmol V, Dummer R, Jemec GBE, Malvehy J, Peris K, Puig S, Stratigos AJ, Zalaudek I, Pellacani G. Real-world approach to actinic keratosis management: practical treatment algorithm for office-based dermatology. *J Dermatolog Treat*. 2017 Aug;28(5):431–442. doi: 10.1080/09546634.2016.1254328.
- Eder J, Prillinger K, Korn A, Geroldinger A, Trautinger F. Prevalence of actinic keratosis among dermatology outpatients in Austria. *Br J Dermatol*. 2014 Dec;171(6):1415–21. doi: 10.1111/bjd.13132.
- Green AC. Epidemiology of actinic keratoses. *Curr Probl Dermatol*. 2015;46:1–7. doi: 10.1159/000366525.
- Fernández-Figueras MT, Carrato C, Sáenz X, Puig L, Musulen E, Ferrándiz C, Ariza A. Actinic keratosis with atypical basal cells (AK I) is the most common lesion associated with invasive squamous cell carcinoma of the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 May;29(5):991–7. doi: 10.1111/jdv.12848.
- Glogau RG. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Jan;42(1 Pt 2):23–4. doi: 10.1067/mjd.2000.103339.

13. Dika E, Fanti PA, Misciali C, Vaccari S, Crisman G, Barisani A, Baraldi C, Ribero S, Patrizi A. Risk of skin cancer development in 672 patients affected by actinic keratosis. *G Ital Dermatol Venereol*. 2016 Dec;151(6):628–633. Epub 2015 Sep 18.
14. Foote JA, Harris RB, Giuliano AR, Roe DJ, Moon TE, Cartmel B, Alberts DS. Predictors for cutaneous basal- and squamous-cell carcinoma among actinically damaged adults. *Int J Cancer*. 2001 Jan 20;95(1):7–11. doi: 10.1002/1097-0215(20010120)95:1<7::aid-ijc1001>3.0.co;2-x.
15. Thai KE, Fergin P, Freeman M, Vinciuolo C, Francis D, Spelman L, Murrell D, Anderson C, Weightman W, Reid C, Watson A, Foley P. A prospective study of the use of cryosurgery for the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol*. 2004 Sep;43(9):687–92. doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.02056.x.
16. Werner RN, Stockfleth E, Connolly SM, Correia O, Erdmann R, Foley P, Gupta AK, Jacobs A, Kerl H, Lim HW, Martin G, Paquet M, Pariser DM, Rosumeck S, Rödert-Huber HJ, Sahota A, Sanguenza OP, Shumack S, Spörbeck B, Swanson NA, Torezan L, Nast A; International League of Dermatological Societies; European Dermatology Forum. Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis – International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum – Short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Nov;29(11):2069–79. doi: 10.1111/jdv.13180.
17. Available at: https://www.pdf.nu/getfile_p.asp?id=21524&key=e7d39b4d8d29e1cbe556cf37017768568844bb00bf1570e87ccbe4cd6efbcd7a. Access: 17.09.2023.
18. De Berker D, McGregor JM, Mohd Mustapa MF, Exton LS, Hughes BR. British Association of Dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis 2017. *Br J Dermatol*. 2017 Jan;176(1):20–43. doi: 10.1111/bjd.15107.
19. Guorgis G, Anderson CD, Lyth J, Falk M. Actinic Keratosis Diagnosis and Increased Risk of Developing Skin Cancer: A 10-year Cohort Study of 17,651 Patients in Sweden. *Acta Derm Venereol*. 2020 Apr 29;100(8):adv00128. doi: 10.2340/00015555-3486.
20. Du Thanh A, Guillot B. Actinic keratosis: when is a skin biopsy necessary? *Eur J Dermatol*. 2012 Dec;22 Suppl 1:13–6. French. doi: 10.1684/ejd.2012.1874.
21. Quaedvlieg PJ, Tirsi E, Thissen MR, Krekels GA. Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones? *Eur J Dermatol*. 2006 Jul-Aug;16(4):335–9.
22. Marks R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet*. 1988 Apr 9;1(8589):795–7. doi: 10.1016/s0140-6736(88)91658-3.
23. Marks R, Foley P, Goodman G, Hage BH, Selwood TS. Spontaneous remission of solar keratoses: the case for conservative management. *Br J Dermatol*. 1986 Dec;115(6):649–55. doi: 10.1111/j.1365-2133.1986.tb06644.x.
24. Foote JA, Harris RB, Giuliano AR, Roe DJ, Moon TE, Cartmel B, Alberts DS. Predictors for cutaneous basal- and squamous-cell carcinoma among actinically damaged adults. *Int J Cancer*. 2001 Jan 20;95(1):7–11. doi: 10.1002/1097-0215(20010120)95:1<7::aid-ijc1001>3.0.co;2-x.
25. Criscione VD, Weinstock MA, Naylor MF, Luque C, Eide MJ, Bingham SF; Department of Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial Group. Actinic keratoses: Natural history and risk of malignant transformation in the Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial. *Cancer*. 2009 Jun 1;115(11):2523–30. doi: 10.1002/cncr.24284.
26. Frost C, Williams G, Green A. High incidence and regression rates of solar keratoses in a queensland community. *J Invest Dermatol*. 2000 Aug;115(2):273–7. doi: 10.1046/j.1523-1747.2000.00048.x.
27. Dodson JM, DeSpain J, Hewett JE, Clark DP. Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment. A patient-oriented perspective. *Arch Dermatol*. 1991 Jul;127(7):1029–31.
28. Suchniak JM, Baer S, Goldberg LH. High rate of malignant transformation in hyperkeratotic actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol*. 1997 Sep;37(3 Pt 1):392–4. doi: 10.1016/s0190-9622(97)70137-3.
29. Jerant AF, Johnson JT, Sheridan CD, Caffrey TJ. Early detection and treatment of skin cancer. *Am Fam Physician*. 2000 Jul 15;62(2):357–68, 375–6, 381–2.
30. Fu W, Cockerell CJ. The actinic (solar) keratosis: a 21st-century perspective. *Arch Dermatol*. 2003 Jan;139(1):66–70. doi: 10.1001/archderm.139.1.66.
31. Carag HR, Prieto VG, Yballe LS, Shea CR. Utility of step sections: demonstration of additional pathological findings in biopsy samples initially diagnosed as actinic keratosis. *Arch Dermatol*. 2000 Apr;136(4):471–5. doi: 10.1001/archderm.136.4.471.
32. Figueras Nart I, Cerio R, Dirschka T, Dréno B, Lear JT, Pellacani G, Peris K, Ruiz de Casas A; Progressing Evidence in AK (PEAK) Working Group. Defining the actinic keratosis field: a literature review and discussion. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Apr;32(4):544–563. doi: 10.1111/jdv.14652.
33. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer*. 1953 Sep;6(5):963–8. doi: 10.1002/1097-0142(195309)6:5<963::aid-cncr2820060515>3.0.co;2-q.
34. 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 Apr 15;63(8):1727–30.
35. Guy GP Jr, Machlin SR, Ekwueme DU, Yabroff KR. Prevalence and costs of skin cancer treatment in the U.S., 2002–2006 and 2007–2011. *Am J Prev Med*. 2015 Feb;48(2):183–187. doi: 10.1016/j.amepre.2014.08.036.
36. Work Group; Invited Reviewers; Kim JYS, Kozlow JH, Mittal B, Moyer J, Olencki T, Rodgers P. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Mar;78(3):560–578. doi: 10.1016/j.jaad.2017.10.007.
37. Levine DE, Karia PS, Schmults CD. Outcomes of Patients With Multiple Cutaneous Squamous Cell Carcinomas: A 10-Year Single-Institution Cohort Study. *JAMA Dermatol*. 2015 Nov;151(11):1220–5. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.1702.
38. Landis ET, Davis SA, Taheri A, Feldman SR. Top dermatologic diagnoses by age. *Dermatol Online J*. 2014 Apr 16;20(4):22368.
39. Warino L, Tusa M, Camacho F, Teuschler H, Fleischer AB Jr, Feldman SR. Frequency and cost of actinic keratosis treatment. *Dermatol Surg*. 2006 Aug;32(8):1045–9. doi: 10.1111/j.1524-4725.2006.32228.x.
40. Yeung H, Baranowski ML, Swerlick RA, Chen SC, Hemingway J, Hughes DR, Duszak R Jr. Use and Cost of Actinic Keratosis Destruction in the Medicare Part B Fee-for-Service Population, 2007 to 2015. *JAMA Dermatol*. 2018 Nov 1;154(11):1281–1285. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.3086.
41. Green AC. Epidemiology of actinic keratoses. *Curr Probl Dermatol*. 2015;46:1–7. doi: 10.1159/000366525. Epub 2014 Dec 18. PMID: 25561199.
42. Harvey I, Frankel S, Marks R, Shalom D, Nolan-Farrell M. Non-melanoma skin cancer and solar keratoses. I. Methods and descriptive results of the South Wales Skin Cancer Study. *Br J Cancer*. 1996 Oct;74(8):1302–7. doi: 10.1038/bjc.1996.534.
43. Marks R, Foley P, Goodman G, Hage BH, Selwood TS. Spontaneous remission of solar keratoses: the case for conservative management. *Br J Dermatol*. 1986 Dec;115(6):649–55. doi: 10.1111/j.1365-2133.1986.tb06644.x.
44. Yalidiz M. Prevalence of actinic keratosis in patients attending the dermatology outpatient clinic. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jul;98(28):e16465. doi: 10.1097/MD.00000000000016465.
45. Schaefer I, Augustin M, Spehr C, Reusch M, Kornek T. Prevalence and risk factors of actinic keratoses in Germany—analysis of multisource data. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Mar;28(3):309–13. doi: 10.1111/jdv.12102.

46. Memon AA, Tomenson JA, Bothwell J, Friedmann PS. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. *Br J Dermatol*. 2000 Jun;142(6):1154–9. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03541.x.
47. Hensen P, Müller ML, Haschemi R, Ständer H, Luger TA, Sunderkötter C, Schiller M. Predisposing factors of actinic keratosis in a North-West German population. *Eur J Dermatol*. 2009 Jul-Aug;19(4):345–54. doi: 10.1684/ejd.2009.0706.
48. Frost CA, Green AC, Williams GM. The prevalence and determinants of solar keratoses at a subtropical latitude (Queensland, Australia). *Br J Dermatol*. 1998 Dec;139(6):1033–9. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02560.x.
49. Araki K, Nagano T, Ueda M, Washio F, Watanabe S, Yamaguchi N, Ichihashi M. Incidence of skin cancers and precancerous lesions in Japanese—risk factors and prevention. *J Epidemiol*. 1999 Dec;9(6 Suppl):S14–21. doi: 10.2188/jea.9.6sup_14.
50. Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R, De Gruijl FR, Bouwes Bavinck JN; Leiden Skin Cancer Study. The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi, and skin cancer. *J Invest Dermatol*. 2003 Jun;120(6):1087–93. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12246.x.
51. Naruse K, Ueda M, Nagano T, Suzuki T, Harada S, Imaizumi K, Watanabe S, Ichihashi M. Prevalence of actinic keratosis in Japan. *J Dermatol Sci*. 1997 Sep;15(3):183–7. doi: 10.1016/s0923-1811(97)00602-6.
52. Flohil SC, van der Leest RJ, Dowlatshahi EA, Hofman A, de Vries E, Nijsten T. Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in the general population: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol*. 2013 Aug;133(8):1971–8. doi: 10.1038/jid.2013.134.
53. Youl PH, Janda M, Aitken JF, Del Mar CB, Whiteman DC, Baade PD. Body-site distribution of skin cancer, pre-malignant and common benign pigmented lesions excised in general practice. *Br J Dermatol*. 2011 Jul;165(1):35–43. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10337.x.
54. Rigel DS. Cutaneous ultraviolet exposure and its relationship to the development of skin cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2008 May;58(5 Suppl 2):S129–32. doi: 10.1016/j.jaad.2007.04.034.
55. Franceschi S, Levi F, Randimbison L, La Vecchia C. Site distribution of different types of skin cancer: new aetiological clues. *Int J Cancer*. 1996 Jul 3;67(1):24–8. doi: 10.1002/(SICI)1097-0215(19960703)67:1<24::AID-IJC6>3.0.CO;2-1.
56. Pearl DK, Scott EL. The anatomical distribution of skin cancers. *Int J Epidemiol*. 1986 Dec;15(4):502–6. doi: 10.1093/ije/15.4.502.
57. Traianou A, Ulrich M, Apalla Z, De Vries E, Bakirtzi K, Kalabalikis D, Ferrandiz L, Ruiz-de-Casas A, Moreno-Ramirez D, Sotiriadis D, Ioannides D, Aquilina S, Apap C, Micallef R, Scerri L, Pitkänen S, Saksela O, Altsitsiadis E, Hinrichs B, Magnoni C, Fiorentini C, Majewski S, Ranki A, Proby CM, Stockfleth E, Trakatelli M; EPIDERM Group. Risk factors for actinic keratosis in eight European centres: a case-control study. *Br J Dermatol*. 2012 Aug;167 Suppl 2:36–42. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11085.x.
58. Naldi L, Chatenoud L, Piccitto R, Colombo P, Placchesi EB, La Vecchia C; Prevalence of Actinic Keratoses Italian Study (PraKtis) Group. Prevalence of actinic keratoses and associated factors in a representative sample of the Italian adult population: Results from the Prevalence of Actinic Keratoses Italian Study, 2003–2004. *Arch Dermatol*. 2006 Jun;142(6):722–6. doi: 10.1001/archderm.142.6.722.
59. Woodhead AD, Setlow RB, Tanaka M. Environmental factors in nonmelanoma and melanoma skin cancer. *J Epidemiol*. 1999 Dec;9(6 Suppl):S102–14. doi: 10.2188/jea.9.6sup_102.
60. Strickland PT, Vitasa BC, West SK, Rosenthal FS, Emmett EA, Taylor HR. Quantitative carcinogenesis in man: solar ultraviolet B dose dependence of skin cancer in Maryland watermen. *J Natl Cancer Inst*. 1989 Dec 20;81(24):1910–3. doi: 10.1093/jnci/81.24.1910.
61. Xiang F, Lucas R, Hales S, Neale R. Incidence of nonmelanoma skin cancer in relation to ambient UV radiation in white populations, 1978–2012: empirical relationships. *JAMA Dermatol*. 2014 Oct;150(10):1063–71. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.762.
62. Staples M, Marks R, Giles G. Trends in the incidence of non-melanocytic skin cancer (NMSC) treated in Australia 1985–1995: are primary prevention programs starting to have an effect? *Int J Cancer*. 1998 Oct 5;78(2):144–8. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(19981005)78:2<144::aid-ijc3>3.0.co;2-z.
63. Holme SA, Malinovsky K, Roberts DL. Changing trends in non-melanoma skin cancer in South Wales, 1988–98. *Br J Dermatol*. 2000 Dec;143(6):1224–9. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03892.x.
64. Stern RS. The mysteries of geographic variability in nonmelanoma skin cancer incidence. *Arch Dermatol*. 1999 Jul;135(7):843–4. doi: 10.1001/archderm.135.7.843.
65. Fartasch M, Diepgen TL, Schmitt J, Drexler H. The relationship between occupational sun exposure and non-melanoma skin cancer: clinical basics, epidemiology, occupational disease evaluation, and prevention. *Dtsch Arztebl Int*. 2012 Oct;109(43):715–20. doi: 10.3238/arztebl.2012.0715.
66. Oldenburg M, Kuechmeister B, Ohnemus U, Baur X, Moll I. Actinic keratosis among seafarers. *Arch Dermatol Res*. 2013 Nov;305(9):787–96. doi: 10.1007/s00403-013-1384-z.
67. Bouwes Bavinck JN, Euvrard S, Naldi L, Nindl I, Proby CM, Neale R, Abeni D, Tessari GP, Feltkamp MC, Claudy A, Stockfleth E, Harwood CA; EPI-HPV-UV-CA group. Keratotic skin lesions and other risk factors are associated with skin cancer in organ-transplant recipients: a case-control study in The Netherlands, United Kingdom, Germany, France, and Italy. *J Invest Dermatol*. 2007 Jul;127(7):1647–56. doi: 10.1038/sj.jid.5700776.
68. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med*. 2003 Apr 24;348(17):1681–91. doi: 10.1056/NEJMra022137.
69. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Gäbel H, Stern RS. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol*. 2000 Sep;143(3):513–9.
70. O'Reilly Zwald F, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part I. Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Aug;65(2):253–261. doi: 10.1016/j.jaad.2010.11.062.
71. Wallingford SC, Russell SA, Vail A, Proby CM, Lear JT, Green AC. Actinic keratoses, actinic field change and associations with squamous cell carcinoma in renal transplant recipients in Manchester, UK. *Acta Derm Venereol*. 2015 Sep;95(7):830–4. doi: 10.2340/00015555-2098.
72. Greene MH, Hoover RN, Fraumeni JF Jr. Subsequent cancer in patients with chronic lymphocytic leukemia – a possible immunologic mechanism. *J Natl Cancer Inst*. 1978 Aug;61(2):337–40.
73. Adami J, Frisch M, Yuen J, Glimelius B, Melbye M. Evidence of an association between non-Hodgkin's lymphoma and skin cancer. *BMJ*. 1995 Jun 10;310(6993):1491–5. doi: 10.1136/bmj.310.6993.1491.
74. Levi F, Randimbison L, Te VC, La Vecchia C. Non-Hodgkin's lymphomas, chronic lymphocytic leukaemias and skin cancers. *Br J Cancer*. 1996 Dec;74(11):1847–50. doi: 10.1038/bjc.1996.642.
75. Royle JA, Baade PD, Joske D, Girschik J, Fritschl L. Second cancer incidence and cancer mortality among chronic lymphocytic leukaemia patients: a population-based study. *Br J Cancer*. 2011 Sep 27;105(7):1076–81. doi: 10.1038/bjc.2011.313.
76. Velez NF, Karia PS, Vartanov AR, Davids MS, Brown JR, Schmults CD. Association of advanced leukemic stage and skin cancer tumor stage with poor skin cancer outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia. *JAMA Dermatol*. 2014 Mar;150(3):280–7. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.6249.
77. Brewer JD, Shanafelt TD, Khezri F, Sosa Seda IM, Zubair AS, Baum CL, Arpey CJ, Cerhan JR, Call TG, Roenigk RK, Smith CY, Weaver AL, Otley CC. Increased incidence and recurrence rates of nonmelanoma skin cancer in patients with non-Hodgkin lymphoma: a Rochester Epidemiology Project population-based study in Minnesota. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Feb;72(2):302–9. doi: 10.1016/j.jaad.2014.10.028.

78. Mehrany K, Weenig RH, Lee KK, Pittelkow MR, Otley CC. Increased metastasis and mortality from cutaneous squamous cell carcinoma in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Dec;53(6):1067–71. doi: 10.1016/j.jaad.2005.08.055.
79. Schmitz L, Gambichler T, Gupta G, Stücker M, Dirschka T. Actinic keratosis area and severity index (AKASI) is associated with the incidence of squamous cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 May;32(5):752–756. doi: 10.1111/jdv.14682.
80. Fernandez Figueras MT. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma: pathophysiology revisited. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Mar;31 Suppl 2:5–7. doi: 10.1111/jdv.14151.
81. Markowitz O, Schwartz M, Feldman E, Bieber A, Bienenfeld A, Nandan N, Siegel DM. Defining Field Cancerization of the Skin Using Noninvasive Optical Coherence Tomography Imaging to Detect and Monitor Actinic Keratosis in Ingenol Mebutate 0.015% – Treated Patients. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016 May;9(5):18–25.
82. Vatte M, Ortonne JP, Birch-Machin MA, Gupta G. Management of field change in actinic keratosis. *Br J Dermatol*. 2007 Dec;157 Suppl 2:21–4. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08268.x.
83. Christensen SR. Recent advances in field cancerization and management of multiple cutaneous squamous cell carcinomas. *F1000Res*. 2018 Jun 1;7:F1000 Faculty Rev-690. doi: 10.12688/f1000research.12837.1.
84. Willenbrink TJ, Ruiz ES, Cornejo CM, Schmultz CD, Arron ST, Jambusaria-Pahlajani A. Field cancerization: Definition, epidemiology, risk factors, and outcomes. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Sep;83(3):709–717. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.126. Epub 2020 May 7.
85. Epstein E. Quantifying actinic keratosis: assessing the evidence. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5(3):141–4. doi: 10.2165/00128071-200405030-00001.
86. Whited JD, Horner RD, Hall RP, Simel DL. The influence of history on interobserver agreement for diagnosing actinic keratoses and malignant skin lesions. *J Am Acad Dermatol*. 1995 Oct;33(4):603–7. doi: 10.1016/0190-9622(95)91278-9.
87. Weinstock MA, Bingham SF, Cole GW, Eilers D, Naylor MF, Kalivas J, Taylor JR, Gladstone HB, Piacquadro DJ, DiGiovanna JJ. Reliability of counting actinic keratoses before and after brief consensus discussion: the VA topical tretinoin chemoprevention (VATTC) trial. *Arch Dermatol*. 2001 Aug;137(8):1055–8.
88. Dirschka T, Pellacani G, Micali G, Malvey J, Stratigos AJ, Casari A, Schmitz L, Gupta G; Athens AK Study Group. A proposed scoring system for assessing the severity of actinic keratosis on the head: actinic keratosis area and severity index. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Aug;31(8):1295–1302. doi: 10.1111/jdv.14267.
89. Dréno B, Cerio R, Dirschka T, Nart IF, Lear JT, Peris K, de Casas AR, Kaleci S, Pellacani G. A Novel Actinic Keratosis Field Assessment Scale for Grading Actinic Keratosis Disease Severity. *Acta Derm Venereol*. 2017 Oct 2;97(9):1108–1113. doi: 10.2340/00015555-2710.
90. South AP, Purdie KJ, Watt SA, Haldenby S, den Breems N, Dimon M, Arron ST, Kluk MJ, Aster JC, McHugh A, Xue DJ, Dayal JH, Robinson KS, Rizvi SH, Proby CM, Harwood CA, Leigh IM. NOTCH1 mutations occur early during cutaneous squamous cell carcinogenesis. *J Invest Dermatol*. 2014 Oct;134(10):2630–2638. doi: 10.1038/jid.2014.154.
91. Brash DE, Rudolph JA, Simon JA, Lin A, McKenna GJ, Baden HP, Halperin AJ, Pontén J. A role for sunlight in skin cancer: UV-induced p53 mutations in squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991 Nov 15;88(22):10124–8. doi: 10.1073/pnas.88.22.10124.
92. Pfeifer GP, Besaratinia A. UV wavelength-dependent DNA damage and human non-melanoma and melanoma skin cancer. *Photochem Photobiol Sci*. 2012 Jan;11(1):90–7. doi: 10.1039/c1pp05144j.
93. Ratushny V, Gober MD, Hick R, Ridky TW, Seykora JT. From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Invest*. 2012 Feb;122(2):464–72. doi: 10.1172/JCI57415.
94. Jiang W, Ananthaswamy HN, Muller HK, Kripke ML. p53 protects against skin cancer induction by UV-B radiation. *Oncogene*. 1999 Jul 22;18(29):4247–53. doi: 10.1038/sj.onc.1202789.
95. Lu YP, Lou YR, Yen P, Mitchell D, Huang MT, Conney AH. Time course for early adaptive responses to ultraviolet B light in the epidermis of SKH-1 mice. *Cancer Res*. 1999 Sep 15;59(18):4591–602.
96. Zhang W, Remenyik E, Zelterman D, Brash DE, Wikonkal NM. Escaping the stem cell compartment: sustained UVB exposure allows p53-mutant keratinocytes to colonize adjacent epidermal proliferating units without incurring additional mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Nov 20;98(24):13948–53. doi: 10.1073/pnas.241353198.
97. Klein AM, Brash DE, Jones PH, Simons BD. Stochastic fate of p53-mutant epidermal progenitor cells is tilted toward proliferation by UV B during preneoplasia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jan 5;107(1):270–5. doi: 10.1073/pnas.0909738107.
98. Roshan A, Jones PH. Chronic low dose UV exposure and p53 mutation: tilting the odds in early epidermal preneoplasia? *Int J Radiat Biol*. 2012 Oct;88(10):682–7. doi: 10.3109/09553002.2012.699697.
99. Rebel H, Kram N, Westerman A, Banus S, van Kranen HJ, de Gruijil FR. Relationship between UV-induced mutant p53 patches and skin tumours, analysed by mutation spectra and by induction kinetics in various DNA-repair-deficient mice. *Carcinogenesis*. 2005 Dec;26(12):2123–30. doi: 10.1093/carcin/bgi198.
100. Ortonne JP. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2002 Apr;146 Suppl 61:20–3. doi: 10.1046/j.1365-2133.146.s61.6.x.
101. Ling G, Persson A, Berne B, Uhlén M, Lundberg J, Pontén F. Persistent p53 mutations in single cells from normal human skin. *Am J Pathol*. 2001 Oct;159(4):1247–53. doi: 10.1016/S0002-9440(10)62511-4.
102. Alibab AA, Rose-Zerilli MJ, Lai C, Pengelly RJ, Lockett GA, Theaker J, Ennis S, Holloway JW, Healy E. Subclonal Evolution of Cancer-Related Gene Mutations in p53 Immunopositive Patches in Human Skin. *J Invest Dermatol*. 2018 Jan;138(1):189–198. doi: 10.1016/j.jid.2017.07.844.
103. Wang NJ, Sanborn Z, Arnett KL, Bayston LJ, Liao W, Proby CM, Leigh IM, Collisson EA, Gordon PB, Jakkula L, Pennypacker S, Zou Y, Sharma M, North JP, Vemula SS, Mauro TM, Neuhaus IM, Leibo PE, Hur JS, Park K, Huh N, Kwok PY, Arron ST, Massion PP, Bale AE, Haussler D, Cleaver JE, Gray JW, Spellman PT, South AP, Aster JC, Blacklow SC, Cho RJ. Loss-of-function mutations in Notch receptors in cutaneous and lung squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Oct 25;108(43):17761–6. doi: 10.1073/pnas.1114669108.
104. Einspahr JG, Calvert V, Alberts DS, Criel-Lewandrowski C, Warneke J, Krouse R, Stratton SP, Liotta L, Longo C, Pellacani G, Prasad A, Sagerman P, Bermudez Y, Deng J, Bowden GT, Petricoin EF 3rd. Functional protein pathway activation mapping of the progression of normal skin to squamous cell carcinoma. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2012 Mar;5(3):403–13. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0427.
105. Hatzivassiliou G, Song K, Yen I, Brandhuber BJ, Anderson DJ, Alvarado R, Ludlam MJ, Stokoe D, Gloor SL, Vigers G, Morales T, Aliagas I, Liu B, Sideris S, Hoeflich KP, Jaiswal BS, Seshagiri S, Koeppen H, Belvin M, Friedman LS, Malek S. RAF inhibitors prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth. *Nature*. 2010 Mar 18;464(7287):431–5. doi: 10.1038/nature08833.
106. Poulikakos PI, Zhang C, Bollag G, Shokat KM, Rosen N. RAF inhibitors transactivate RAF dimers and ERK signalling in cells with wild-type BRAF. *Nature*. 2010 Mar 18;464(7287):427–30. doi: 10.1038/nature08902.
107. Pickering CR, Zhou JH, Lee JJ, Drummond JA, Peng SA, Saade RE, Tsai KY, Curry JL, Tetzlaff MT, Lai SY, Yu J, Muzny DM, Doddapaneni H, Shinbrot E, Covington KR, Zhang J, Seth S, Caulin C, Clayman GL, El-Naggar AK, Gibbs RA, Weber RS, Myers JN, Wheeler DA, Frederick MJ. Mutational landscape of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2014 Dec 15;20(24):6582–92. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1768.

108. Quintana RM, Dupuy AJ, Bravo A, Casanova ML, Alameda JP, Page A, Sánchez-Viera M, Ramírez A, Navarro M. A transposon-based analysis of gene mutations related to skin cancer development. *J Invest Dermatol*. 2013 Jan;133(1):239–48. doi: 10.1038/jid.2012.245.
109. Su F, Viros A, Milagre C, Trunzer K, Bollag G, Spleiss O, Reis-Filho JS, Kong X, Koya RC, Flaherty KT, Chapman PB, Kim MJ, Hayward R, Martin M, Yang H, Wang Q, Hilton H, Hang JS, Noe J, Lambros M, Geyer F, Dhomen N, Niculescu-Duvaz I, Zambon A, Niculescu-Duvaz D, Preece N, Robert L, Otte NJ, Mok S, Kee D, Ma Y, Zhang C, Habets G, Burton EA, Wong B, Nguyen H, Kockx M, Andries L, Lestini B, Nolop KB, Lee RJ, Joe AK, Troy JL, Gonzalez R, Hutson TE, Puzanov I, Chmielowski B, Springer CJ, McArthur GA, Sosman JA, Lo RS, Ribas A, Marais R. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med*. 2012 Jan 19;366(3):207–15. doi: 10.1056/NEJMoa1105358.
110. Van Haren R, Feldman D, Sinha AA. Systematic comparison of nonmelanoma skin cancer microarray datasets reveals lack of consensus genes. *Br J Dermatol*. 2009 Dec;161(6):1278–87. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09338.x.
111. Lambert SR, Mladkova N, Gulati A, Hamoudi R, Purdie K, Cerio R, Leigh I, Proby C, Harwood CA. Key differences identified between actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma by transcriptome profiling. *Br J Cancer*. 2014 Jan 21;110(2):520–9. doi: 10.1038/bjc.2013.760.
112. Durinck S, Ho C, Wang NJ, Liao W, Jakkula LR, Collisson EA, Pons J, Chan SW, Lam ET, Chu C, Park K, Hong SW, Hur JS, Huh N, Neuhaus IM, Yu SS, Grekin RC, Mauro TM, Cleaver JE, Kwok PY, LeBoit PE, Getz G, Cibulskis K, Aster JC, Huang H, Purdom E, Li J, Bolund L, Arron ST, Gray JW, Spellman PT, Cho RJ. Temporal dissection of tumorigenesis in primary cancers. *Cancer Discov*. 2011 Jul;1(2):137–43. doi: 10.1158/2159-8290.CD-11-0028.
113. Jayaraman SS, Rayhan DJ, Hazany S, Kolodney MS. Mutational landscape of basal cell carcinomas by whole-exome sequencing. *J Invest Dermatol*. 2014 Jan;134(1):213–220. doi: 10.1038/jid.2013.276.
114. Berman B, Cockerell CJ. Pathobiology of actinic keratosis: ultraviolet-dependent keratinocyte proliferation. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Jan;68(1 Suppl 1):S10–9. doi: 10.1016/j.jaad.2012.09.053.
115. Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Jan;42(1 Pt 2):4–7. doi: 10.1067/mjd.2000.103342.
116. Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol*. 2012 May-Jun;87(3):425–34. doi: 10.1590/s0365-05962012000300012.
117. Strunk T, Szeimies RM. Aktinische Keratosen. Pathogenese, Klinik und moderne Therapieoptionen. *Hautarzt*. 2014 Mar;65(3):241–52; quiz 253–4. German. doi: 10.1007/s00105-014-2759-6.
118. Available at: http://www.escf-network.eu/fileadmin/user_upload/Files/Leitlinie_AK_K5_Ds.pdf. Access: 06.03.2024.
119. Hofbauer G, Anliker M, Boehncke WH, Brand C, Braun R, Gaide O, Hafner J, Hunger R, Itin P, Kaeuper G, Lautenschlager S, Mainetti C, Streit M. Swiss clinical practice guidelines on field cancerization of the skin. *Swiss Med Wkly*. 2014 Dec 24;144:w14026. doi: 10.4414/smw.2014.14026.
120. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-actinic-keratosis#H63553283>. Access: 06.03.2024.
121. Czarnecki D, Meehan CJ, Bruce F, Culjak G. The majority of cutaneous squamous cell carcinomas arise in actinic keratoses. *J Cutan Med Surg*. 2002 May-Jun;6(3):207–9. doi: 10.1007/s10227-001-0041-x.
122. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, Malvehy J, del Marmol V, Pehamberger H, Peris K, Becker JC, Zalaudek I, Saiag P, Middleton MR, Bastholt L, Testori A, Grob JJ; European Dermatology Forum (EDF); European Association of Dermato-Oncology (EADO); European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*. 2015 Sep;51(14):1989–2007. doi: 10.1016/j.ejca.2015.06.110.



Aliaksandr M. Lukyanau ✉, Vitaly V. Shedzko
N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Minsk, Belarus

Actinic Keratosis: Risk Factors, Clinical, Diagnosis and Therapeutics Aspects. Part I

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: writing, data collection, analytics, editing – Lukyanau A.; editing – Shedzko V.

Submitted: 13.03.2024

Accepted: 18.03.2024

Contacts: alexlukyanau@gmail.com

Abstract

Actinic keratosis (AK – Actinic Keratosis) is a common skin disease characterized by the proliferation of atypical epidermal keratinocytes due to prolonged sun exposure in susceptible individuals. Any single AK lesion may have one of three possible outcomes: spontaneous remission, stable lesion without progression, or transformation to squamous cell carcinoma in situ or invasive. The risks of malignant progression of AK, according to different sources, vary widely, from 0.075–0.096% per year, which is approximately 1% at 10 years, to 10% over 10 years; there are publications that insist on the figure of 16% per year.

Age, phototype (fair skin, light-colored eyes), outdoor activities (for professional reasons such as sailors, farmers, builders, etc., or leisure activities), and androgenetic alopecia can be considered as the main risk factors for suspected malignant degeneration. The prevalence of AK, like basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma, is generally higher in geographic regions with intense solar radiation, but the specific pathogenetic factors associated with the transformation of AK to squamous cell carcinoma are unclear.

Clinical manifestations of AK predominantly occur on sun-exposed areas of the skin. Main manifestations include the dryness of lesions, rough texture, sometimes even crusty, with color of surrounding skin and an erythematous base. AK is often combined with other signs of photoaging such as solar elastosis, actinic lentigo, wrinkles. Sometimes AK is difficult to distinguish from other hyperkeratotic benign conditions (for example, lichenoid keratosis, etc.). Typically, AK is not accompanied by subjective complaints, but pain and itching are sometimes present.

The diagnosis of AK is often made only clinically, based on typical manifestations, without morphological confirmation, and therefore this condition does not have mandatory registration in databases. Dermoscopy may provide additional information. If the diagnosis is not clinically evident or there is a suspicion of invasiveness, it is necessary to perform an AK biopsy followed by histological examination.

The main goal of AK treatment is the prevention of malignancy, as well as aesthetic indications and relief of symptoms such as pain and itching. Treatment methods can be aimed directly at the destruction of the AK lesion (curettage, cryotherapy) and also be aimed at the sanitation of the AK "field" (topical drugs, photodynamic therapy – PDT).

Some national guidelines recommend treatment of AK and clinical follow-up of treated patients due to persistent malignant potential, while others do not insist on this. Routine mandatory treatment of AK entails a significant burden on general practitioners and specialized dermatological and oncological care, who are overwhelmed by the growing number of skin malignancies.

This material has been prepared with the aim of providing comprehensive information on the epidemiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis, and treatment of AK for dermatologists, oncologists, cosmetologists, as well as other specialists who may encounter this disease in their practice.

Keywords: actinic keratosis, cutaneous squamous cell carcinoma, field cancerization, non-melanoma skin cancers, dermoscopy, skin biopsy

■ INTRODUCTION

Actinic keratosis (AK – Actinic Keratosis) is a common skin disease characterized by the proliferation of atypical epidermal keratinocytes due to prolonged sun exposure in susceptible individuals. Any single AK lesion may have one of three possible outcomes: spontaneous remission, stable lesion without progression, or transformation to squamous cell carcinoma in situ or invasive [1, 2, 12]. The risks of malignant progression of AK, according to different sources, vary widely, from 0.075–0.096% per year, which is approximately 1% at 10 years, to 10% over 10 years; there are publications that insist on the figure of 16% per year [2, 12].

Actinic keratosis results from the proliferation of histologically atypical keratinocytes in areas of the skin chronically damaged by solar ultraviolet radiation. Single lesions of AK can be completely harmless and have only minor consequences for the patient; however, the malignant transformation of this condition is well-documented, so AK should always be considered a risk factor for invasive squamous cell carcinoma (SCC) [11]. AK, along with non-melanoma skin cancer (NMSC), is also a risk factor for developing malignant melanoma (MM). More than 40% of patients diagnosed with multiple foci of AK are also diagnosed with NMSC and MM within 5–11 years following diagnosis [13]. A special category of patients comprises those who underwent solid organs transplantation (lungs, kidneys and heart). Due to immunosuppression, their risk of developing SCC from AK increases more than fivefold [2].

■ EPIDEMIOLOGY OF ACTINIC KERATOSIS

Epidemiological data on the prevalence of AK is mainly limited to the United States and Australia. This limitation arises because in most countries the condition is not subject to mandatory histological verification and is therefore not recorded in health system databases. Additionally, already identified cases of AK are not subject to mandatory follow-up over time [41]. In the United States, AK is the most common dermatologic diagnosis in individuals aged ≥ 45 , with 5.2 million people visiting clinics with this diagnosis every year. The number of AK cases treated per 1000 patients in healthcare institutions increased by 14.6% (from 917.2 to 1051.1) from 2007 to 2015, demonstrating the growing prevalence of this disease [38–40]. In the European region and Asian countries, there are only a few studies on the incidence of AK, and there is no information from the countries in Africa and South America [9, 10].

In a study conducted in South Wales among patients aged >60 years, the incidence of AK was 149 cases per 1000 person-years [42]. The incidence of AK reached 60% in Australian respondents who had previously been diagnosed with AK in their medical history [43].

Risk factors for the development of AK and SCC are well studied:

- exposure to ultraviolet radiation;
- low skin phototypes (I–II);
- advanced age;
- genodermatoses (e.g., epidermolysis, xeroderma);
- chronic inflammation;
- exposure to certain toxic substances (e.g., arsenic, tar);
- male gender;
- immunosuppression (iatrogenic or underlying disease);
- HPV infection (a factor that remains controversial) [122].

Many studies have shown that AK registration significantly increases with age. AK is rare in children, with the exception of some genodermatoses that predispose to skin cancer, such

as albinism or xeroderma pigmentosum [20]. A Baltimore study (1375 patients) demonstrated a fivefold increase in the incidence of AK in patients aged 70 to 79 years compared to those aged 50 to 59 years [44]. Another study in Germany (90,000 patients) demonstrated a fourfold increase in the risk of developing AK in individuals aged 61 to 70 years compared with the general population [45].

Men are more likely to develop AK than women. In a German population-based study, the risk of developing AK in men was almost four times higher, and they were also three times more likely to develop extensive multifocal lesions (≥ 10 AK lesions) compared to women. This is likely due to gender differences in long-term sun exposure behaviors and adherence to protective measures rather than innate susceptibility [44, 46–52].

Clinical manifestations of AK almost exclusively develop in areas of chronic sun exposure – on the scalp, face, dorsum of the hands and forearms [53–56]. Manifestations of AK are recorded on the skin of the face 18 times more often compared to the skin of the trunk and extremities [53]. According to a population-based study conducted in the Netherlands, advanced androgenetic alopecia in men can increase the incidence of AK by more than 10 times [52].

People with fair skin are at greatest risk of developing AK due to their high susceptibility to UV radiation [45, 47, 48, 52, 57, 58]. A multicenter (8 European countries) case-control study found a 9- and 4-fold increase in the risks of developing AK in individuals with Fitzpatrick phototypes I and II, respectively [57].

The development of AK and SCC is directly related to the amount of cumulative UV radiation a person experiences during their lifetime [59–61]. It has been repeatedly shown that the intensity and timing of exposure to solar radiation affects the incidence of SCC (populations living closer to the equator are exposed to more UV radiation), however, the specific pathogenetic factors associated with the transformation of AK into SCC are still unclear [14, 61–64]. Occupations that involve high levels of daily outdoor exposure have also been shown to increase levels of actinic skin damage [57, 60, 65, 66].

The risks of AK and SCC are significantly increased in immunosuppressed individuals, and particularly in solid organ transplant recipients or patients with chronic lymphocytic leukemia [67–70]. Decreased immune surveillance leads to cellular tumorigenesis in the skin and predisposes to the development of field cancerization (FC) [10]. The prevalence of FC in these patients is 17%, tending to increase with the duration of immunosuppression [71]. Solid organ transplant recipients with FC have been shown to be 4 times more likely to develop SCC compared with those with AK without FC [71]. There are currently no studies evaluating FC in patients with chronic lymphocytic leukemia, but their risks of developing SCC are 5–8.6 times higher, as are the rates of relapse, metastasis and mortality from SCC [72–78].

■ ACTINIC KERATOSIS AND THE RISKS OF DEVELOPING SKIN CANCER

Patients with AK have a fivefold higher risk of skin cancer being detected over 10 years of follow-up compared with controls. Risks significantly increase in patients over 59 years of age. In addition, a direct link has been established between AK and the development of both keratinocytic and melanocytic skin malignancies (the incidence of "previous skin cancer" in patients with AK is 12.8% compared with 1% in the control group, with relative risks for SCC – 7.7, 95% CI 6.7–8.8; BCC – 4.4, 95% CI 4.1–5.0; MM – 2.7, 95% CI 2.1–3.6) [19].

Several studies have attempted to evaluate the risk of AK progression to invasive carcinoma. Quaedvlieg P.J. et al. (2006) conducted a systematic review of the literature to help practitioners distinguish "good" AK from "bad" AK. To assess the rate of transformation, 12 articles were selected (7 general reviews, 3 prospective studies and 2 retrospective studies). Among the prospective studies, the first one reported that the risk of AK transformation to invasive SCC at 1 year was about 0.1% [22]. In the second, the same authors studied the rate of spontaneous regression of AK, as well as the rate of transformation into SCC; the results obtained demonstrated a transformation rate of 0.24% [23]. The third study assessed the incidence of BCC and SCC in patients with at least 10 AK

lesions; the incidence rate was correlated with the age of the patients and was 4.16 and 3.2 per 100,000 person-years, respectively [24].

In general, according to the literature, the risk of progression of AK to invasive SCC for a given lesion ranges from 0.025% to 20% per year [20]. Glogau R.G. (2000), based on extrapolation of available data, suggested that the risk of transformation is about 8% per year [12]. However, subsequently Criscione V.D. et al. (2009) observed a group of 169 patients, the vast majority of whom were men (95%) with a mean age of 68 years. The average follow-up period was 42 months, the average number of examinations for each patient was 7 (from 2 to 16). The total number of observations was 7784 cases of AK, in 411 of them a biopsy was performed. Histological results showed that 122 (30%) were squamous cell carcinomas (91 invasive and 31 in situ). Seventy-six biopsies revealed BCC. Finally, the risk of AK progression to invasive SCC was 0.39% (95% CI: 0.26–0.57) in 1 year and 1.97% (95% CI: 1.58–2.47) in 4 years. This figure is higher than expected compared to other known data. In contrast, a study from Queensland, Australia, demonstrated a high rate of regression in patients with advanced AK. A regression rate of 29% was observed in limited forms of AK, while for widespread forms this figure increased to 74% at 12-month follow-up. Among regressing AK cases, relapses were observed in 15% of cases, indicating the high transformative activity of these lesions [26]. The low level of risk of AK transformation does not favor frequent, much less systematic, biopsy of the lesion.

■ CONCEPT OF ACTINIC KERATOSIS FIELD

The concept of FC (field cancerization) was first proposed by Slaughter D.P. et al. (1953) for epithelial tissues surrounding oropharyngeal carcinomas [33]. The authors examined 782 cases of oropharyngeal squamous cell carcinoma and found pathological atypical cells in clinically normal-appearing adjacent tissue. It was shown that multiple new secondary tumors subsequently arose in these areas, which clinically indicated tumor recurrence but were in fact second primary tumors. At the cellular level, FC represents the growth of a mutant clone that creates a field of cells predisposed to subsequent tumor growth [34]. Since its inception, the concept of FC has gained widespread acceptance in other cancer sites, including vulvar, head and neck, cervical, breast, and colon cancers [34].

As it turned out, the concept of FC is most fully revealed using the example of open areas of skin exposed to chronic exposure to UV radiation. Areas involved in FC formation have both clinical and subclinical signs of actinic damage and are therefore at high risk for developing multiple SCC. The formation of signs of multiple skin SCC leads to an increase in morbidity, as well as to an increase in multiple surgical procedures, which invariably affect healthcare costs [35, 36].

Accurate identification of AK with FC features is of paramount importance as it identifies patients who are at greatest risk of developing multiple cutaneous SCC and therefore at greatest risk of developing poor disease-related outcomes [37].

Despite the available data confirming the importance of studying the field of cancerization for diagnosis, prognosis and selection of rational treatment tactics for AK, there is still no standardized definition of the concept of "actinic keratosis field". This is evidenced by the absence of a separate rubricator code in ICD-10 for AK and FC. However, patients with FC have a different pathological process than patients with multiple discrete lesions of AK. Inadequate understanding of skin fields cancerization may wrongly lead to inappropriate treatment of patients when these patients require a more aggressive approach.

There are several definitions relating to cutaneous FC, most of which consider the presence of a subclinical mutated field to be the defining feature of this condition [32, 79–82]. It is clear that subclinical UV-induced atypia surrounds visible areas of AK and likely precedes its development, but this is of only limited clinical value since a skin biopsy would be required to diagnose FC. It is also impossible to determine the boundaries of the field without visible signs of AK.

A team of authors reviewed articles detailing the characteristics of the AK field. A total of 32 review articles and 47 original studies provided evidence of sun-induced molecular (including

Table 1
The definition of the AK field from a molecular/genetic/immunological, histological and clinical perspective, taken from [32] with modifications

Type of the evidence	Main provisions
Molecular/ immunological/ genetic	– UV radiation induces a cascade of molecular signaling reactions at the cellular level, which cause inflammation, immunosuppression, impaired apoptosis and aberrant keratinocyte differentiation, which leads to mutagenesis and carcinogenesis – mutations and changes in the expression of genes involved in the processes of mutagenesis and carcinogenesis (for example, tumor suppressor genes, most often p53) often occur in areas exposed to the sun; these are manifestations of a concept known as the "cancerization field" – morphologically normal tissues (exposed to solar radiation) surrounding actinic keratosis (AK) and squamous cell carcinoma (SCC) lesions often show similar altered expression of some of these genes; this may indicate a link between initial molecular changes occurring in individual cells and the development of AK or squamous cell carcinoma
Histological	– following the initial molecular changes, histopathological changes characteristic of AK can be detected – histopathological changes include accumulation of atypical epidermal keratinocytes with large hyperchromatic and pleomorphic nuclei, some of which are in mitosis – significant histologic changes suggestive of extensive preneoplastic changes are often present in sun-damaged skin adjacent to visible AK lesions, providing further evidence of a "field of cancerization" and continuum* of disease
Clinical	– visible AK lesions are most often seen in the setting of sun-damaged skin (eg, dermatoheliosis with solar elastosis, yellow discoloration, dyspigmentation, telangiectasias, ephelides, lentigines, skin laxity)

Note: * continuum – a continuous set, duration and sequence of states and events.

genetic and immunological) and histological skin changes in sun-exposed areas affected by AK (Table 1) [32].

However, the available literature was found to be insufficient to clinically define the AK field. A retrospective audit assessed visible signs of sun damage in 40 patients with AK. Telangiectasias, atrophy, and pigmentation disorders were considered "reliable or very reliable" indicators of the AK field, whereas the "sandpaper" sign was considered a "moderately reliable" indicator, according to expert opinion. This study identified a significant gap in evidence for the clinical definition of the AK field. Therefore, it has been proposed to use a clinical definition of field cancerization based on the identification of visible signs of sun damage, which, in their opinion, are reliable indicators of field cancerization and can help in choosing rational treatment for AK (figure 1) [32].

Other proposed definitions of FC require a history of SCC in an actinic lesion [82, 83]. Of course, visible changes in the lesion are of paramount importance, but the need for a history of SCC may exclude patients with FC who have not yet developed a first episode of SCC, thereby excluding these patients from the high-risk group and depriving them of adequate treatment.

One of the latest definitions, taking into account the problems described above, was proposed in 2020. The authors describe FC as multifocal atypical sites with features of AK or SCC in situ or invasive, occurring in a field exposed to chronic UV radiation [84]. Compared with patients with diffuse AK, patients with FC are more likely to present clinically with extensive hyperkeratotic squamous lesions, suggesting progression to SCC in situ or early invasive SCC, although this is not a mandatory feature for diagnosis. Such patients may have a history of multiple invasive SCC in the affected area if FC was not diagnosed early [84].

To date, there are a limited number of effective systems for estimating FC. Most of them propose to count the number of AK lesions, however, due to the varied morphology of AK, calculations are

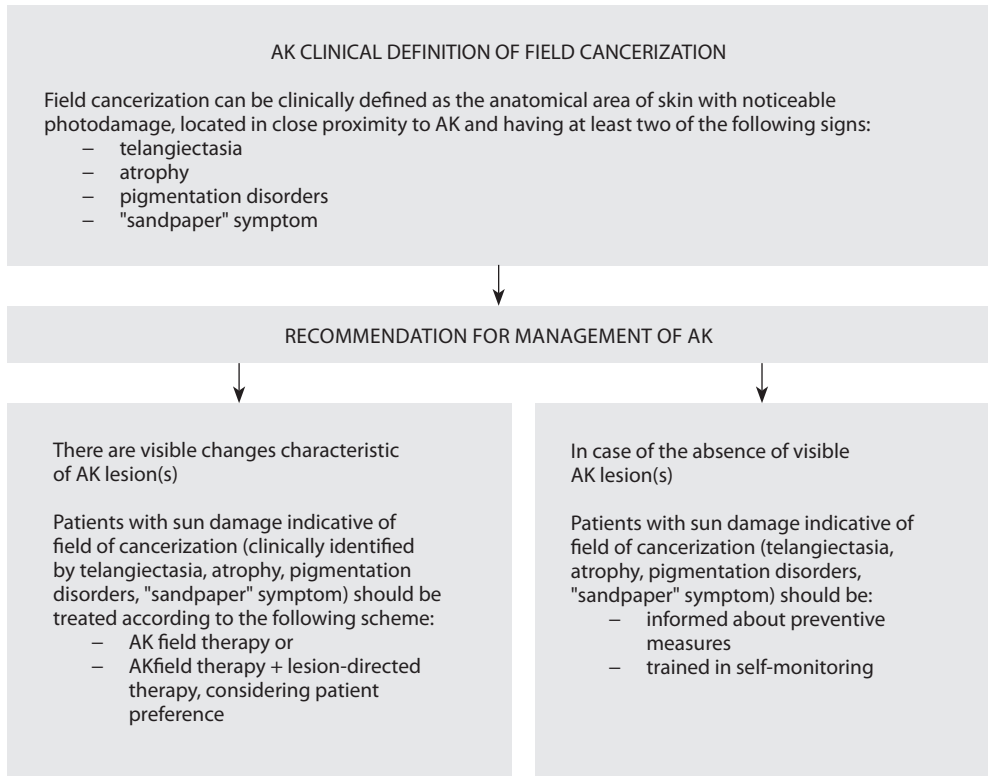


Fig. 1. Clinical definition of field cancerization and recommendations for management of AK, adapted from [32] with modifications

often difficult and inaccurate [85–87]. Counting AK lesions is also impractical because these lesions are often confluent, individual areas are difficult to identify, and in some cases they may regress spontaneously.

The Actinic Keratosis Area and Severity Index (AKASI) was developed to classify actinic lesions [88]. This index stratifies FC on the face and scalp in a similar way to the Psoriasis Area Severity Index (PASI) scale. The higher the AKASI score, the more severe the actinic damage. The indicator is calculated taking into account three parameters:

- areas (scalp, forehead, right and left halves of the face);
- percentage of actinically damaged skin in each area;
- grades of clinical severity of AK (erythema, thickness and extent).

Studies have shown that higher AKASI scores are associated with higher risks of SCC and BCC (AKASI score for SCC – 6.9, for BCC – 3.3) [79].

The Actinic Keratosis Field Assessment Scale (AK-FAS) was created with a similar purpose to assess skin FC [89]. AK-FAS is based on determining the severity of photodamage and hyperkeratosis on the skin of the face and scalp. To date, this scale has only been validated using photographs and has not been used in clinical settings.

The main disadvantage of both AKASI and AK-FAS is that they are time-consuming and unfit for routine clinical practice. None of the tools fully measure and evaluate FC because they do not

take into account the presence of in situ SCC or invasive SCC in the sun-damaged area. None of the scoring systems have been validated to date. The basic requirements for such tools remain the same – only a simple, validated FC rating scale can help the practitioners to better stratify patients at greatest risk of SCC progression.

■ PATHOGENESIS OF ACTINIC KERATOSIS

Gene mutations caused by chronic exposure to UV radiation are the main cause of AK development. The mechanisms by which UV radiation causes AK are given in figure 2 [114].

UV radiation is absorbed by DNA, membrane phospholipids, and transurocanic acid (UCA). Generation of DNA photoproducts leads to mutations in p53 and other tumor suppressor genes, production of membrane lipid mediators such as arachidonic acid and platelet activating factor (PAF), as well as cis-UCA; these effectors alter intracellular signaling. Dysregulation of the cytokines leads to inflammation, changes in T cell homeostasis, and immunosuppression. Loss of p53-induced protective mechanisms leads to the accumulation of additional mutations and chromosome instability, which is the main cause of abnormal keratinocyte proliferation (fig. 2).

The processes and mediators involved in the formation of the AK manifestations are presented in Table 2.

UVB-mediated mutagenic signatures of CT and CC-TT substitutions at dipyrimidine dimer sites have been identified in several key driver genes of sun-exposed skin, AK and SCC [90–93]. TP53 is the most common driver mutation found in SCC, identified in >90% of samples, and is thought to play a key role in the formation of AK and SCC [91]. The P53 protein plays a critical role in both apoptosis and cell cycle arrest following DNA damage, and loss of function associated with UV

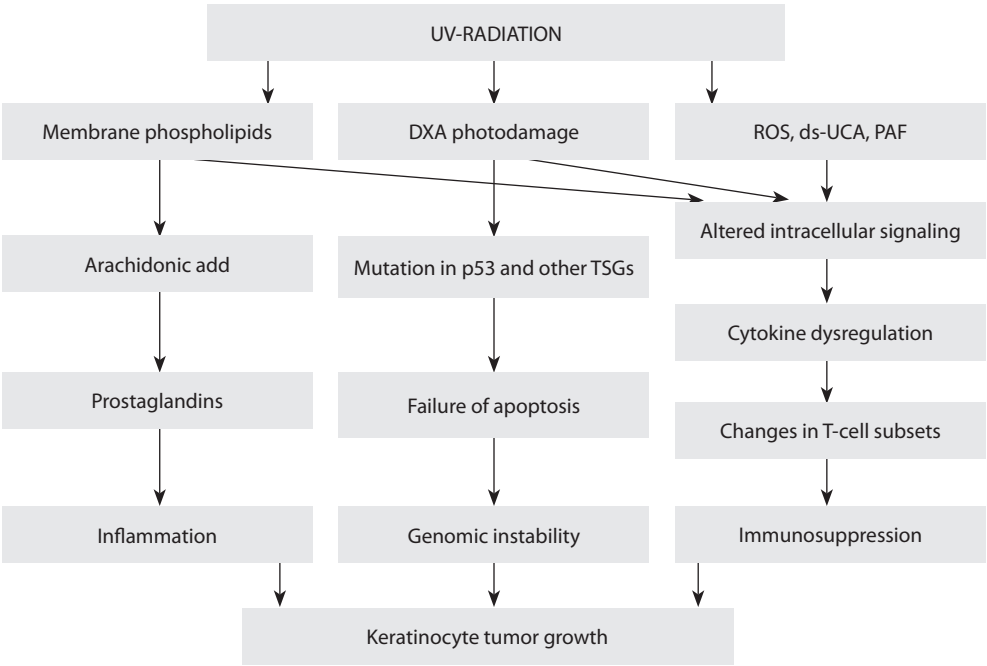


Fig. 2. The impact of UV radiation on mechanisms that form AK clinic, adapted from [114] with modifications (explanations are in the text)

Notes: TSGs – tumor suppressor genes; ROS – reactive oxygen species; UCA – urocanic acid; PAF – platelet-activating factor.

Table 2
Actinic keratosis: mediators and mechanisms of pathogenesis, adapted with modifications from [114]

Patho-physiological process	Mediators	Effects
Inflammation	– Arachidonic acid – COX-2 – Prostaglandins – Adhesion molecules, pro-inflammatory cytokines – Mast cells – ROS – MIF	– Lipid peroxidation – Increase in the population of T-lymphocytes, Langerhans cells – Increased p53 and bcl-2 – Decreased Fas (CD95), Fas ligand – Relationship between chronic inflammation and tumor progression through MIF
Oxidative stress	– ROS	– Damage to mitochondrial DNA and genomic DNA, lipid peroxidation
Immunosuppression	– DNA damage – Foxp3 + Tregs – TLR – HPV – RAF, UCA	– Local and systemic immunosuppression – Inhibition of immune surveillance effector genes – Potentiation of IL-10, TGF-β – Inhibition of CD4 T cell activation and proliferation – Skin immune protection – Decreased IL-8 levels, resulting in decreased response to UV radiation – Early mediation of immunosuppression
Disruption of apoptosis processes	– p53 – PKC-δ – HPV	– Elimination, through suppression, of activation of apoptotic mediators CD95 and TRAIL – Elimination of proapoptotic tumor suppression through gene mutations – Regulation of p53 apoptotic activity – Apoptosis inhibition
Mutagenesis	– MYC Proto-oncogene – TSGs: p14^{ARF}, p16^{INK14a}, p15^{Ink4b27} – p53	– Amplification/overexpression – Disorders associated with TSGs codon coding – Accumulation of additional genomic mutations, loss of transcriptional signaling
Cell growth and differentiation	– E-cadherin/catenin – EGFR – Interferon – Osteopontin	– Abnormal expression – Via ROS, phosphorylation/inactivation, dysregulation of apoptosis via p38, ERK, AKT – Suppression of interferon signaling – Increased expression in cancer
Tissue remodeling	– Cyclobutane pyrimidine dimers – MMPs	– Activation of Ras, Raf – Dissociation of NF-kB-IB – Production of cytokines (IL-1, IL-6), TNF, IL, GM-CSF – Activation of arachidonic acid pathways causing mast cell degranulation with histamine release – Basement membrane degradation – Tumor invasiveness

Notes: AKT – A protein kinase; BCL, apoptosis-regulating protein; COX – cyclooxygenase; EGFR – epidermal growth factor receptor; ERK – extracellular signal-regulated kinases; Foxp3 – a protein involved in immune responses (forkhead box p3); GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; HPV – human papillomavirus; IL – interleukin; MIF – macrophage migration inhibitory factor; MMPs – matrix metalloproteinases; mtDNA – mitochondrial DNA; NF-kB-IB – nuclear factor kB-inhibitor IB; PAF – platelet-activating factor; PKC – protein kinase C; RAS and RAF – members of the mitogen-activated protein kinase pathway; ROS – reactive oxygen species; TGF – transforming growth factor; TLR – toll-like receptor; TNF – tumor necrosis factor; TRAIL – tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand; Tregs – regulatory T cells; TSG – tumor suppressor gene; UCA – urocanic acid; UV – ultraviolet.

radiation leads to persistence of apoptosis [94, 95]. Studies have shown that clonal expansion of p53-mutated fields occurs exponentially in response to chronic UV irradiation [96, 97]. This expansion is secondary to low doses of UV radiation equal to or lower than the energy required to

produce erythema (suberythematous doses) [98]. In an experiment on mice, the number of clonal fields with a p53 mutation decreases by 60–70% 2–4 weeks after removal of the chronic UVB stimulus [97]. These findings support epidemiological evidence that actinic damage and SCC occur in response to chronic UV irradiation rather than short-term high-intensity insolation.

TP53 mutations were detected in clinically normal skin that was exposed to sunlight, as well as in photodamaged skin and AK, but were absent in sun-protected areas [99–101]. Clonal expansion of p53 mutation fields in clinically normal tissue indicates that TP53 mutations occur early in progression and lead to FC and SCC. Moreover, subclones of other key SCC driver mutations have been identified within these clonal p53 mutation regions, but not in adjacent skin outside the clonal fields [102].

The NOTCH (present in 75–82% of SCC) and MAPK signaling pathways have been identified as key driver mutations [90, 103–106]. Other notable driver mutations that have been suggested to play a role in SCC progression include CDKN2A, FAT1, RAS, RIPK4, and MMP1 [90, 107–111]. SCC has the second highest (BCC has the highest) mutational load among all human malignancies – from 33.3 to 50 mutations per megabase encoding DNA and therefore it is difficult to determine which of the above mutations are key for the development of FC and SCC [90, 112, 113].

■ ACTINIC KERATOSIS: CLINICAL MANIFESTATIONS

Since the origin of AK is inextricably linked to cumulative exposure to UV radiation, therefore sun-exposed areas such as the face, neck, chest, dorsum of the hands, shoulders and scalp (in men with androgenetic alopecia) are most often involved. Classic lesions of actinically altered skin are slowly growing, dry, erythematous, pigmented spots/papules/plaques of varying diameters with telangiectasias; the surface of the elements is almost always covered with yellow or brown well-fixed scales (Photo 1, 2, 3). The degree of infiltration, hyperkeratosis, pigmentation and secondary ulceration can vary greatly. The surrounding areas typically present with a pattern of diffuse chronic sun damage with scattered telangiectasia, elastosis, wrinkles, pigmentation abnormalities, star-shaped scars, and yellowish discoloration. AK elements on the dorsum of the hands and forearms are usually thicker due to more pronounced infiltration and hyperkeratosis. AK is usually asymptomatic; patients rarely complain of burning and itching at the sites of lesions. However, AK may bother an individual due to its rough surface or resulting erosions with or without hemorrhages. Some lesions sometimes have the appearance of a cutaneous horn, with 15.7% of such cases histologically being SCC [115, 116].

It is customary to distinguish several clinical varieties of AK; The most common ones include classic and hypertrophic AK; other variants are less common and referred to as special forms of AK (Table 3).

Table 3
Actinic keratosis: special forms

Form of AK	Clinical manifestations
Atrophic AK	– smooth erythematous patch – there are no flakes on the surface of the element
AK in the form of Cornua cutanea (a type of hypertrophic variant of AK)	– horny element in the form of a needle/spike/bump – the height of the element corresponds to at least half the maximum diameter of the base
Pigmented AK	– hyperpigmented spots – peeling on the surface of spots of varying degrees
Cheilitis actinica	– dry foci of pronounced chronic inflammation of the red border of the lower lip of varying sizes – hyperkeratotic crusts, fissures and ulcerations are common

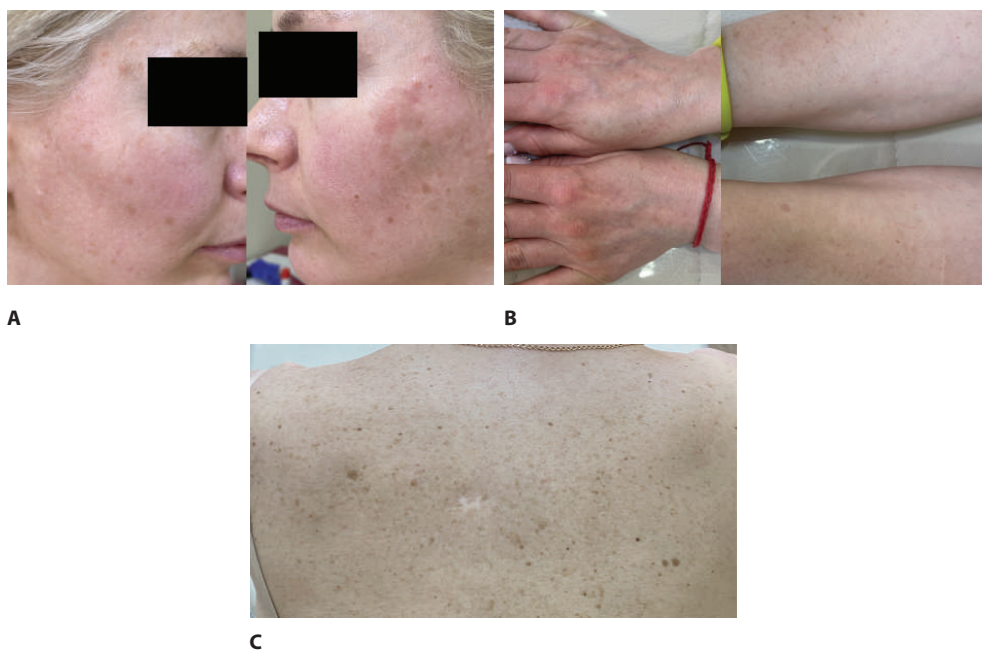


Photo 1. Woman 45-year-old with manifestations of chronic actinic damage skin of the face (A: multiple small pigmented and erythematous macules and plaques, varying degrees of hyperkeratosis), back surfaces of hands and forearms (B: elastosis, pigmented macules), shoulders and back (C: predominantly pigmented lichenoid papules with hyperkeratosis on the surface, skin atrophy signs). Professor Lukyanau's own observation



Photo 2. Non-pigmented facial actinic keratoses. Woman 72-years-old. Pigmented and erythematous scaly macules and papules of the right cheek. Solitary hyperkeratotic slightly pigmented plaque with poorly defined borders in the area of the right nasolacrimal groove, central part of lesion covered by adherent dry whitish scales. Professor Lukyanau's own observation

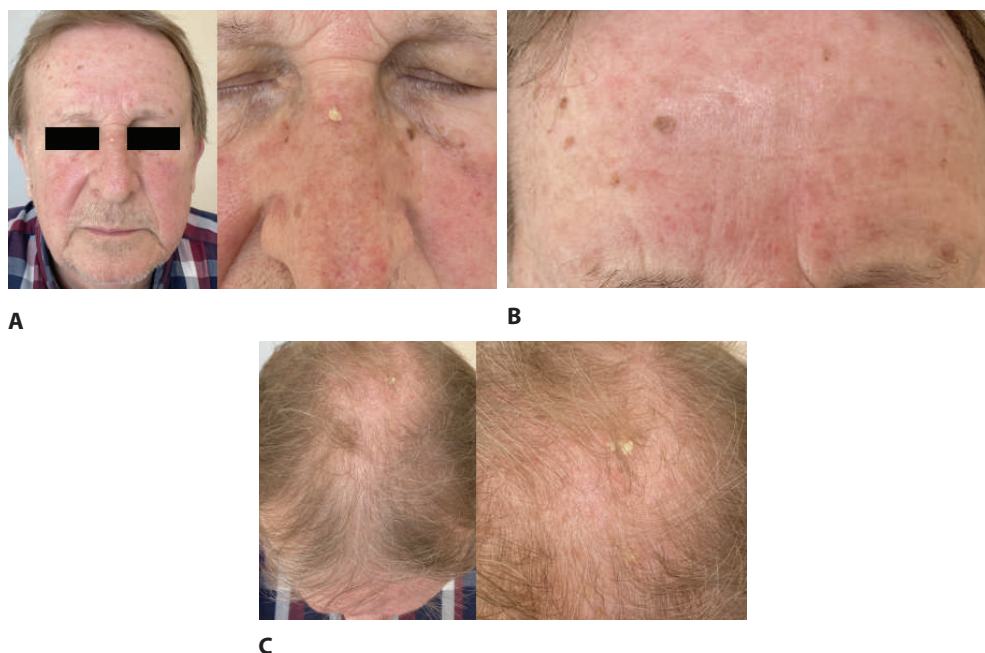


Photo 3. Non-pigmented, pigmented, hyperkeratotic facial and scalp actinic keratosis. Man 66-year-old with multiple from pink to erythematous and brownish color lesions (scaly macules and papules) of face (A, B: nose, cheekbones, forehead), scalp in the bald area (C). There are several yellowish foci of hyperkeratosis on the skin of the bridge of nose, in the scalp area (A, C). Professor Lukyanau's own observation

AK may resolve spontaneously, recur, or progress to invasive SCC. The percentage of progression of untreated solitary AK to invasive SCC varies widely among different studies and is estimated at 0.03–30%. Such high variability can be explained by different periods of observation and the immune competence of the examined patients. Progression of the process occurs on average within two years [117–119].

The transition from AK to invasive SCC occurs gradually. Therefore, Anglo-American authors talk about a continuum of AK and SCC (continuum hypothesis), while the European school considers AK as an early form of SCC in situ [118–120]. It is recommended to avoid using the term "precancerous disease" in relation to AK, since AK already has atypical cells and architectural abnormalities, which by definition corresponds to degeneration, that is, cancer. The presence of AK is an indicator of chronic sun damage to the skin. Approximately 60% of cutaneous SCC cases arise from AK lesions [121].

Which actinic keratosis lesions should be considered for biopsy?

The main reason for performing a biopsy in AK is to look for its transformation/evolution into SCC. For proper site selection, it is important to know the clinical aspects of AK progression to SCC. A skin process that rapidly increases in area or thickness or is localized near the mucous membranes (near natural openings) has a greater risk of transformation into carcinoma [27]. One study analyzed biopsies from 50 cases of AK (papular form) on the dorsum of the hands, wrists, and forearms [28]. It was stated that the clinically hyperkeratotic nature of AK and the diameter of such areas more than 1 cm in fair-skinned individuals are a prognostic argument in favor of transformation, since

Table 4
Abbreviation IDRBEU: signs of AK lesion transformation into carcinoma

D	Diameter >1 cm
R	Rapid enlargement
B	Bleeding
E	Erythema
U	Ulceration

the frequency of invasive lesions in histological examination was 50%. In more recent sources, signs such as pain, erythema, ulceration, induration, hyperkeratosis and increased size of lesions were interpreted as indicators of possible transformation [29]. According to Fu W. and Cockerell C.J. (2003) a biopsy in patients with AK is necessary in case of verification of large, pruritic, hemorrhagic, ulcerated, erythematous, indurated or clinically atypical lesions [30].

Finally Quaedvlieg P.J. et al. (2006) suggested that the presence of a certain number of clinical signs should indicate AK transformation, and suggested using the abbreviation IDRBEU in practice (Table 4) [21]. The main signs of malignant transformation of the AK lesion are:

- inflammation/hardening;
- diameter is more than 1 cm;
- rapid growth;
- bleeding;
- erythema;
- ulceration.

Additional signs include:

- pigmentation;
- palpable nature of the lesion;
- pain;
- itching;
- hyperkeratosis.

■ NON-CLASSICAL FORMS OF ACTINIC KERATOSIS AND BIOPSY

Clinical diagnosis of AK is usually straightforward. However, some of its varieties can create certain problems. For example, sometimes the keratotic component is more pronounced than in the classic lesions, and the lesion may become weeping, then it can be confused with seborrheic keratosis. The hyperpigmented lesion, often extensive and on the face, can lead to confusion with seborrheic keratosis foliaceus, solar lentigo, or Dubreuil's lentigo maligna. In such a situation, a biopsy is mandatory. With the development of the lichenoid form of AK, the clinic can imitate dermatoses such as lichen planus (LP), lichenoid reaction in response to the ingestion of drugs (lichenoid toxidermia). Biopsy should be recommended in such patients.

In addition, in a large percentage of cases, an AK biopsy reveals other concomitant pathology. A prospective study conducted by Carag H.R. et al. (2000), comparing the initial histological diagnosis based on AK biopsy (57 patients and 69 lesions) and the additional diagnosis after repeated resections, showed the following results. In 23 samples an additional diagnosis was made. In 14 cases, AK was associated with a malignant lesion such as SCC in situ (9 cases), invasive SCC (2 cases), or BCC (3 cases). There were also benign formations: seborrheic keratosis (3 cases), porokeratosis (2 cases), fibrous papule (1 case), melanocytic proliferation (1 case), comedones (1 case), scar (1 case). These results highlight the fact that AK may be associated with other underlying lesions.

REFERENCES

- Chetty P, Choi F, Mitchell T. Primary care review of actinic keratosis and its therapeutic options: a global perspective. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2015 Mar;5(1):19–35. doi: 10.1007/s13555-015-0070-9.
- Dodds A, Chia A, Shumack S. Actinic keratosis: rationale and management. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2014 Jun;4(1):1–31. doi: 10.1007/s13555-014-0049-y.
- Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol*. 2012 May-Jun;87(3):425–34. doi: 10.1590/s0365-05962012000300012.
- Flohil SC, van der Leest RJ, Dowlathahi EA, Hofman A, de Vries E, Nijsten T. Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in the general population: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol*. 2013 Aug;133(8):1971–8. doi: 10.1038/jid.2013.134.
- May RL. Clinical presentation of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Jan;42(1 Pt 2):8–10. doi: 10.1067/mjd.2000.103343.
- Maor D, Ondhia C, Yu LL, Chan JJ. Lichenoid keratosis is frequently misdiagnosed as basal cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol*. 2017 Aug;42(6):663–666. doi: 10.1111/ced.13178.
- Kulberg A, Weyers W. Regressing basal-cell carcinoma masquerading as benign lichenoid keratosis. *Dermatol Pract Concept*. 2016 Oct 31;6(4):13–18. doi: 10.5826/dpc.0604a03.
- Dirschka T, Gupta G, Micali G, Stockfleth E, Basset-Séguin N, Del Marmol V, Dummer R, Jemec GBE, Malvehy J, Peris K, Puig S, Stratigos AJ, Zalaudek I, Pellacani G. Real-world approach to actinic keratosis management: practical treatment algorithm for office-based dermatology. *J Dermatol Treat*. 2017 Aug;28(5):431–442. doi: 10.1080/09546634.2016.1254328.
- Eder J, Prillinger K, Korn A, Geroldinger A, Trautinger F. Prevalence of actinic keratosis among dermatology outpatients in Austria. *Br J Dermatol*. 2014 Dec;171(6):1415–21. doi: 10.1111/bjd.13132.
- Green AC. Epidemiology of actinic keratoses. *Curr Probl Dermatol*. 2015;46:1–7. doi: 10.1159/000366525.
- Fernández-Figueroa MT, Carrato C, Sáenz X, Puig L, Musulen E, Ferrándiz C, Ariza A. Actinic keratosis with atypical basal cells (AK I) is the most common lesion associated with invasive squamous cell carcinoma of the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 May;29(5):991–7. doi: 10.1111/jdv.12848.
- Glogau RG. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Jan;42(1 Pt 2):23–4. doi: 10.1067/mjd.2000.103339.
- Dika E, Fanti PA, Micali G, Vaccari S, Crisman G, Barisani A, Baraldi C, Ribero S, Patrizi A. Risk of skin cancer development in 672 patients affected by actinic keratosis. *G Ital Dermatol Venereol*. 2016 Dec;151(6):628–633. Epub 2015 Sep 18.
- Footo JA, Harris RB, Giuliano AR, Roe DJ, Moon TE, Cartmel B, Alberts DS. Predictors for cutaneous basal- and squamous-cell carcinoma among actinically damaged adults. *Int J Cancer*. 2001 Jan 20;95(1):7–11. doi: 10.1002/1097-0215(20010120)95:1<7::aid-ijc1001>3.0.co;2-x.
- Thai KE, Fergin P, Freeman M, Vinciguillo C, Francis D, Spelman L, Murrell D, Anderson C, Weightman W, Reid C, Watson A, Foley P. A prospective study of the use of cryosurgery for the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol*. 2004 Sep;43(9):687–92. doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.02056.x.
- Werner RN, Stockfleth E, Connolly SM, Correia O, Erdmann R, Foley P, Gupta AK, Jacobs A, Kerl H, Lim HW, Martin G, Paquet M, Pariser DM, Rosumeck S, Rödewitz-Huber HJ, Sahota A, Sanguex OP, Shumack S, Spornbeck B, Swanson NA, Toresan L, Nast A; International League of Dermatological Societies; European Dermatology Forum. Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis – International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum – Short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Nov;29(11):2069–79. doi: 10.1111/jdv.13180.
- Available at: <https://www.pdf.net/getfile.php?id=21524&key=e7d39b4d8d29c1cbe556cf37017768568844bb0bf1570e87ccbe4cd6efbc7a>. Access: 17.09.2023.
- De Berker D, McGregor JM, Mohd Mustapa MF, Exton LS, Hughes BR. British Association of Dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis 2017. *Br J Dermatol*. 2017 Jan;176(1):20–43. doi: 10.1111/bjd.15107.
- Guorgis G, Anderson CD, Lyth J, Falk M. Actinic Keratosis Diagnosis and Increased Risk of Developing Skin Cancer: A 10-year Cohort Study of 17,651 Patients in Sweden. *Acta Derm Venereol*. 2020 Apr 29;100(8):adv00128. doi: 10.2340/00015555-3486.
- Du Thanh A, Guillot B. Actinic keratosis: when is a skin biopsy necessary? *Eur J Dermatol*. 2012 Dec;22 Suppl 1:13–6. French. doi: 10.1684/ejd.2012.1874.
- Quaedvlieg PJ, Tirsi E, Thissen MR, Krekels GA. Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones? *Eur J Dermatol*. 2006 Jul-Aug;16(4):335–9.
- Marks R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet*. 1988 Apr 9;1(8589):795–7. doi: 10.1016/s0140-6736(88)91658-3.
- Marks R, Foley P, Goodman G, Hage BH, Selwood TS. Spontaneous remission of solar keratoses: the case for conservative management. *Br J Dermatol*. 1986 Dec;115(6):649–55. doi: 10.1111/j.1365-2133.1986.tb06644.x.
- Footo JA, Harris RB, Giuliano AR, Roe DJ, Moon TE, Cartmel B, Alberts DS. Predictors for cutaneous basal- and squamous-cell carcinoma among actinically damaged adults. *Int J Cancer*. 2001 Jan 20;95(1):7–11. doi: 10.1002/1097-0215(20010120)95:1<7::aid-ijc1001>3.0.co;2-x.
- Criscone VD, Weinstein MA, Naylor MF, Luque C, Elide MJ, Bingham SF; Department of Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial Group. Actinic keratoses: Natural history and risk of malignant transformation in the Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial. *Cancer*. 2009 Jun 1;115(11):2523–30. doi: 10.1002/cncr.24284.
- Frost C, Williams G, Green A. High incidence and regression rates of solar keratoses in a queensland community. *J Invest Dermatol*. 2000 Aug;115(2):273–7. doi: 10.1046/j.1523-1747.2000.00048.x.
- Dodson JM, DeSpain J, Hewett JE, Clark DP. Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment. A patient-oriented perspective. *Arch Dermatol*. 1991 Jul;127(7):1029–31.
- Suchniak JM, Baer S, Goldberg LH. High rate of malignant transformation in hyperkeratotic actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol*. 1997 Sep;37(3 Pt 1):392–4. doi: 10.1016/s0190-9622(97)70137-3.
- Jerant AF, Johnson JT, Sheridan CD, Caffrey TJ. Early detection and treatment of skin cancer. *Am Fam Physician*. 2000 Jul 15;62(2):357–68, 375–6, 381–2.
- Fu W, Cockerell CJ. The actinic (solar) keratosis: a 21st-century perspective. *Arch Dermatol*. 2003 Jan;139(1):66–70. doi: 10.1001/archderm.139.1.66.
- Carag HR, Prieto VG, Yballe LS, Shea R. Utility of step sections: demonstration of additional pathological findings in biopsy samples initially diagnosed as actinic keratosis. *Arch Dermatol*. 2000 Apr;136(4):471–5. doi: 10.1001/archderm.136.4.471.
- Figueroa Nart I, Cerio R, Dirschka T, Dréno B, Lear JT, Pellacani G, Peris K, Ruiz de Casas A; Progressing Evidence in AK (PEAK) Working Group. Defining the actinic keratosis field: a literature review and discussion. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Apr;32(4):544–563. doi: 10.1111/jdv.14652.
- Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer*. 1953 Sep;6(5):963–8. doi: 10.1002/1097-0142(195309)6:5<963::aid-cncr2820060515>3.0.co;2-q.
- 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 Apr 15;63(8):1727–30.
- Guy GP Jr, Machlin SR, Ekuewu DE, Yabroff KR. Prevalence and costs of skin cancer treatment in the U.S., 2002–2006 and 2007–2011. *Am J Prev Med*. 2015 Feb;48(2):183–187. doi: 10.1016/j.amepre.2014.08.036.
- Work Group; Invited Reviewers; Kim JYS, Kozlow JH, Mittal B, Moyer J, Olencki T, Rodgers P. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Mar;78(3):560–578. doi: 10.1016/j.jaad.2017.10.007.
- Levine DE, Karia PS, Schmults CD. Outcomes of Patients With Multiple Cutaneous Squamous Cell Carcinomas: A 10-Year Single-Institution Cohort Study. *JAMA Dermatol*. 2015 Nov;151(11):1220–5. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.1702.
- Landis ET, Davis SA, Taheri A, Feldman SR. Top dermatologic diagnoses by age. *Dermatol Online J*. 2014 Apr 16;20(4):22368.
- Warino L, Tusa M, Camacho F, Teuschler H, Fleischer AB Jr, Feldman SR. Frequency and cost of actinic keratosis treatment. *Dermatol Surg*. 2006 Aug;32(8):1045–9. doi: 10.1111/j.1524-4725.2006.32228.x.
- Yeung H, Baranowski ML, Swerlick RA, Chen SC, Hemingway J, Hughes DR, Duszak R Jr. Use and Cost of Actinic Keratosis Destruction in the Medicare Part B Fee-for-Service Population, 2007 to 2015. *JAMA Dermatol*. 2018 Nov 1;154(11):1281–1285. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.3086.
- Green AC. Epidemiology of actinic keratoses. *Curr Probl Dermatol*. 2015;46:1–7. doi: 10.1159/000366525. Epub 2014 Dec 18. PMID: 25561199.
- Harvey I, Frankel S, Marks R, Shalom D, Nolan-Farrell M. Non-melanoma skin cancer and solar keratoses. I. Methods and descriptive results of the South Wales Skin Cancer Study. *Br J Cancer*. 1996 Oct;74(8):1302–7. doi: 10.1038/bjc.1996.534.
- Marks R, Foley P, Goodman G, Hage BH, Selwood TS. Spontaneous remission of solar keratoses: the case for conservative management. *Br J Dermatol*. 1986 Dec;115(6):649–55. doi: 10.1111/j.1365-2133.1986.tb06644.x.
- Yaldiz M. Prevalence of actinic keratosis in patients attending the dermatology outpatient clinic. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jul;98(28):e16465. doi: 10.1097/MD.00000000000016465.
- Schaefer I, Augustin M, Spehr C, Reusch M, Kornek T. Prevalence and risk factors of actinic keratoses in Germany—analysis of multisource data. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Mar;28(3):309–13. doi: 10.1111/jdv.12102.
- Memon AA, Tomenson JA, Bothwell J, Friedmann PS. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. *Br J Dermatol*. 2000 Jun;142(6):1154–9. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03541.x.



47. Hensen P, Müller ML, Haschemi R, Ständer H, Luger TA, Sunderkötter C, Schiller M. Predisposing factors of actinic keratosis in a North-West German population. *Eur J Dermatol*. 2009 Jul-Aug;19(4):345–54. doi: 10.11684/ejd.2009.0706.
48. Frost CA, Green AC, Williams GM. The prevalence and determinants of solar keratoses at a subtropical latitude (Queensland, Australia). *Br J Dermatol*. 1998 Dec;139(6):1033–9. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02560.x.
49. Araki K, Nagano T, Ueda M, Washio F, Watanabe S, Yamaguchi N, Ichihashi M. Incidence of skin cancers and precancerous lesions in Japanese—risk factors and prevention. *J Epidemiol*. 1999 Dec;9(6 Suppl):S14–21. doi: 10.2188/jea.9.6sup_14.
50. Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R, De Gruij FR, Bouwes Bavinck JN; Leiden Skin Cancer Study. The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi, and skin cancer. *J Invest Dermatol*. 2003 Jun;120(6):1087–93. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12246.x.
51. Naruse K, Ueda M, Nagano T, Suzuki T, Harada S, Imaizumi K, Watanabe S, Ichihashi M. Prevalence of actinic keratosis in Japan. *J Dermatol Sci*. 1997 Sep;15(3):183–7. doi: 10.1016/s0923-1811(97)00602-6.
52. Flohrl SC, van der Leest RJ, Dowlatabadi EA, Hofman A, de Vries E, Nijsten T. Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in the general population: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol*. 2013 Aug;133(8):1971–8. doi: 10.1038/jid.2013.134.
53. Youl PH, Janda M, Aitken JF, Del Mar CB, Whiteman DC, Baade PD. Body-site distribution of skin cancer, pre-malignant and common benign pigmented lesions excised in general practice. *Br J Dermatol*. 2011 Jul;165(1):35–43. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10337.x.
54. Rigel DS. Cutaneous ultraviolet exposure and its relationship to the development of skin cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2008 May;58(5 Suppl 2):S129–32. doi: 10.1016/j.jaad.2007.04.034.
55. Franceschi S, Levi F, Randimbison L, La Vecchia C. Site distribution of different types of skin cancer: new aetiological clues. *Int J Cancer*. 1996 Jul 3;67(1):24–8. doi: 10.1002/(SICI)1097-0215(19960703)67:1<24::AID-IJC6>3.0.CO;2-1.
56. Pearl DK, Scott EL. The anatomical distribution of skin cancers. *Int J Epidemiol*. 1986 Dec;15(4):502–6. doi: 10.1093/ije/15.4.502.
57. Traianou A, Ullrich M, Apalla Z, De Vries E, Bakirtzi K, Kalabalikis D, Ferrandiz L, Ruiz-de-Casas A, Moreno-Ramirez D, Sotiriadis D, Ioannides D, Aquilina S, Apap C, Micallef R, Scerri L, Pitkanen S, Sakela O, Altsitziadis E, Hinrichs B, Magnoni C, Fiorentini C, Majewski S, Ranki A, Proby CM, Stockfleth E, Trakatteli M; EPIDERM Group. Risk factors for actinic keratosis in eight European centres: a case-control study. *Br J Dermatol*. 2012 Aug;167 Suppl 2:36–42. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11085.x.
58. Naldi L, Chateaou L, Piccotto R, Colombo P, Placchesi EB, La Vecchia C; Prevalence of Actinic Keratoses Italian Study (PrakTis) Group. Prevalence of actinic keratoses and associated factors in a representative sample of the Italian adult population: Results from the Prevalence of Actinic Keratoses Italian Study, 2003–2004. *Arch Dermatol*. 2006 Jun;142(6):722–6. doi: 10.1001/archderm.142.6.722.
59. Woodhead AD, Setlow RB, Tanaka M. Environmental factors in nonmelanoma and melanoma skin cancer. *J Epidemiol*. 1999 Dec;9(6 Suppl):S102–14. doi: 10.2188/jea.9.6sup_102.
60. Strickland PT, Vitis BC, West SK, Rosenthal FS, Emmett EA, Taylor HR. Quantitative carcinogenesis in man: solar ultraviolet B dose dependence of skin cancer in Maryland watermen. *J Natl Cancer Inst*. 1989 Dec 20;81(24):1910–3. doi: 10.1093/jnci/81.24.1910.
61. Xiang F, Lucas R, Hales S, Neale R. Incidence of nonmelanoma skin cancer in relation to ambient UV radiation in white populations, 1978–2012: empirical relationships. *JAMA Dermatol*. 2014 Oct;150(10):1063–71. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.762.
62. Staples M, Marks R, Giles G. Trends in the incidence of non-melanocytic skin cancer (NMSC) treated in Australia 1985–1995: are primary prevention programs starting to have an effect? *Int J Cancer*. 1998 Oct 5;78(2):144–8. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(19981005)78:2<144::aid-ijc3>3.0.co;2-z.
63. Holme SA, Malinowsky K, Roberts DL. Changing trends in non-melanoma skin cancer in South Wales, 1988–98. *Br J Dermatol*. 2000 Dec;143(6):1224–9. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03892.x.
64. Stern RS. The mysteries of geographic variability in nonmelanoma skin cancer incidence. *Arch Dermatol*. 1999 Jul;135(7):843–4. doi: 10.1001/archderm.135.7.843.
65. Fartasch M, Diepgen TL, Schmitt J, Drexler H. The relationship between occupational sun exposure and non-melanoma skin cancer: clinical basics, epidemiology, occupational disease evaluation, and prevention. *Dtsch Arztebl Int*. 2012 Oct;109(43):715–20. doi: 10.3238/arztebl.2012.0715.
66. Oldenburg M, Kuechmeister B, Ohnemus U, Baur X, Moll I. Actinic keratosis among seafarers. *Arch Dermatol Res*. 2013 Nov;305(9):787–96. doi: 10.1007/s00403-013-1384-z.
67. Bouwes Bavinck JN, Euvrard S, Naldi L, Proby CM, Neale R, Abeni D, Tessari GP, Feltkamp MC, Claudy A, Stockfleth E, Harwood A; EPI-HPV-UV-CA group. Keratotic skin lesions and other risk factors are associated with skin cancer in organ-transplant recipients: a case-control study in The Netherlands, United Kingdom, Germany, France, and Italy. *J Invest Dermatol*. 2007 Jul;127(7):1647–56. doi: 10.1038/sj.jid.5700776.
68. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med*. 2003 Apr 24;348(17):1681–91. doi: 10.1056/NEJMra022137.
69. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Gåbel H, Stern RS. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol*. 2000 Sep;143(3):513–9.
70. O'Reilly Zwald F, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part I. Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Aug;65(2):253–261. doi: 10.1016/j.jaad.2010.11.062.
71. Wallingford SC, Russell SA, Vail A, Proby CM, Lear JT, Green AC. Actinic keratoses, actinic field change and associations with squamous cell carcinoma in renal transplant recipients in Manchester, UK. *Acta Derm Venereol*. 2015 Sep;95(7):830–4. doi: 10.2340/00015555-2098.
72. Greene MH, Hoover RN, Fraumeni JF Jr. Subsequent cancer in patients with chronic lymphocytic leukaemia – a possible immunologic mechanism. *J Natl Cancer Inst*. 1978 Aug;61(2):337–40.
73. Adami J, Frisch M, Yuen J, Glimelius B, Melbye M. Evidence of an association between non-Hodgkin's lymphoma and skin cancer. *BMJ*. 1995 Jun 10;310(6993):1491–5. doi: 10.1136/bmj.310.6993.1491.
74. Levi F, Randimbison L, Te VC, La Vecchia C. Non-Hodgkin's lymphomas, chronic lymphocytic leukaemias and skin cancers. *Br J Cancer*. 1996 Dec;74(11):1847–50. doi: 10.1038/bjc.1996.642.
75. Royle JA, Baade PD, Joske D, Girschik J, Fritsch L. Second cancer incidence and cancer mortality among chronic lymphocytic leukaemia patients: a population-based study. *Br J Cancer*. 2011 Sep 27;105(7):1076–81. doi: 10.1038/bjc.2011.313.
76. Velez NF, Karia PS, Vartanov AR, Davids MS, Brown JR, Schmults CD. Association of advanced leukemic stage and skin cancer tumor stage with poor skin cancer outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia. *JAMA Dermatol*. 2014 Mar;150(3):280–7. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.6249.
77. Brewer JD, Shanafelt TD, Khezri F, Sosa Seda IM, Zubair AS, Baum CL, Arpey CJ, Cerhan JR, Call TG, Roenigk RK, Smith CY, Weaver AL, Otley CC. Increased incidence and recurrence rates of nonmelanoma skin cancer in patients with non-Hodgkin lymphoma: a Rochester Epidemiology Project population-based study in Minnesota. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Feb;72(2):302–9. doi: 10.1016/j.jaad.2014.10.028.
78. Mehrary K, Weenig RH, Lee KK, Pittelkow MR, Otley CC. Increased metastasis and mortality from cutaneous squamous cell carcinoma in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Dec;53(6):1067–71. doi: 10.1016/j.jaad.2005.08.055.
79. Schmitz L, Gambichler T, Gupta G, Stücker M, Dirschka T. Actinic keratosis area and severity index (AKASI) is associated with the incidence of squamous cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 May;32(5):752–756. doi: 10.1111/jdv.14682.
80. Fernandez Figueras MT. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma: pathophysiology revisited. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Mar;31 Suppl 2:5–7. doi: 10.1111/jdv.14151.
81. Markowitz O, Schwartz M, Feldman E, Bieber A, Bienenfeld A, Nandan N, Siegel DM. Defining Field Cancerization of the Skin Using Noninvasive Optical Coherence Tomography Imaging to Detect and Monitor Actinic Keratosis in Ingenol Mebutate 0.015% – Treated Patients. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016 May;9(5):18–25.
82. Vatte M, Ortonne JP, Birch-Machin MA, Gupta G. Management of field change in actinic keratosis. *Br J Dermatol*. 2007 Dec;157 Suppl 2:21–4. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08268.x.
83. Christensen SR. Recent advances in field cancerization and management of multiple cutaneous squamous cell carcinomas. *F1000Res*. 2018 Jun 1;7:F1000 Faculty Rev-690. doi: 10.12688/f1000research.12837.1.
84. Willenbrink TJ, Ruiz ES, Cornejo CM, Schmults CD, Arron ST, Jambusaria-Pahlajani A. Field cancerization: Definition, epidemiology, risk factors, and outcomes. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Sep;83(3):709–717. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.126. Epub 2020 May 7.
85. Epstein E. Quantifying actinic keratosis: assessing the evidence. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5(3):141–4. doi: 10.2165/00128071-200405030-00001.
86. Whited JD, Horner RD, Hall RP, Simel DL. The influence of history on interobserver agreement for diagnosing actinic keratoses and malignant skin lesions. *J Am Acad Dermatol*. 1995 Oct;33(4):603–7. doi: 10.1016/0190-9622(95)91278-9.
87. Weinstein MA, Bingham SF, Cole GW, Eilers D, Naylor MF, Kalivas J, Taylor JR, Gladstone HB, Piacquadro DJ, DiGiovanna JJ. Reliability of counting actinic keratoses before and after brief consensus discussion: the VA topical tretinoin chemoprevention (VATTC) trial. *Arch Dermatol*. 2001 Aug;137(8):1055–8.
88. Dirschka T, Pellacani G, Micali G, Malvey J, Stratigos AJ, Casari A, Schmitz L, Gupta G; Athens AK Study Group. A proposed scoring system for assessing the severity of actinic keratosis on the head: actinic keratosis area and severity index. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Aug;31(8):1295–1302. doi: 10.1111/jdv.14267.
89. Dréno B, Cerio R, Dirschka T, Narf IF, Lear JT, Peris K, de Casas AR, Kaled S, Pellacani G. A Novel Actinic Keratosis Field Assessment Scale for Grading Actinic Keratosis Disease Severity. *Acta Derm Venereol*. 2017 Oct 2;97(9):1108–1113. doi: 10.2340/00015555-2710.

90. South AP, Purdie KJ, Watt SA, Haldenby S, den Breems N, Dimon M, Arron ST, Kluk MJ, Aster JC, McHugh A, Xue DJ, Dayal JH, Robinson KS, Rizvi SH, Proby CM, Harwood CA, Leigh IM. NOTCH1 mutations occur early during cutaneous squamous cell carcinogenesis. *J Invest Dermatol*. 2014 Oct;134(10):2630–2638. doi: 10.1038/jid.2014.154.
91. Brash DE, Rudolph JA, Simon JA, Lin A, McKenna GJ, Baden HP, Halperin AJ, Pontén J. A role for sunlight in skin cancer: UV-induced p53 mutations in squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991 Nov 15;88(22):10124–8. doi: 10.1073/pnas.88.22.10124.
92. Pfeifer GF, Besarabina A. UV wavelength-dependent DNA damage and human non-melanoma and melanoma skin cancer. *Photochem Photobiol Sci*. 2012 Jan;11(1):90–7. doi: 10.1039/c1pp05144j.
93. Ratushny V, Gober MD, Hick R, Ridky TW, Seykora JT. From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Invest*. 2012 Feb;122(2):464–72. doi: 10.1172/JCI57415.
94. Jiang W, Ananthaswamy HN, Muller HK, Kripke ML. p53 protects against skin cancer induction by UV-B radiation. *Oncogene*. 1999 Jul 22;18(29):4247–53. doi: 10.1038/sj.onc.1202789.
95. Lu YP, Lou YR, Yen P, Mitchell D, Huang MT, Conney AH. Time course for early adaptive responses to ultraviolet B light in the epidermis of SKH-1 mice. *Cancer Res*. 1999 Sep 15;59(18):4591–602.
96. Zhang W, Remenyik E, Zelterman D, Brash DE, Wikonkal NM. Escaping the stem cell compartment: sustained UVB exposure allows p53-mutant keratinocytes to colonize adjacent epidermal proliferating units without incurring additional mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Nov 20;98(24):13948–53. doi: 10.1073/pnas.241353198.
97. Klein AM, Brash DE, Jones PH, Simons BD. Stochastic fate of p53-mutant epidermal progenitor cells is tilted toward proliferation by UV B during preneoplasia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jan 5;107(1):270–5. doi: 10.1073/pnas.0909738107.
98. Roshan A, Jones PH. Chronic low dose UV exposure and p53 mutation: tilting the odds in early epidermal preneoplasia? *Int J Radiat Biol*. 2012 Oct;88(10):682–7. doi: 10.3109/09553002.2012.699697.
99. Rebel H, Kram N, Westerman A, Banus S, van Kranen HJ, de Grijijl FR. Relationship between UV-induced mutant p53 patches and skin tumours, analysed by mutation spectra and by induction kinetics in various DNA-repair-deficient mice. *Carcinogenesis*. 2005 Dec;26(12):2123–30. doi: 10.1093/carcin/bgi198.
100. Ortonne JP. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2002 Apr;146 Suppl 61:20–3. doi: 10.1046/j.1365-2133.146.s61.6.x.
101. Ling G, Persson A, Berne B, Uhlén M, Lundeberg J, Pontén F. Persistent p53 mutations in single cells from normal human skin. *Am J Pathol*. 2001 Oct;159(4):1247–53. doi: 10.1016/S0002-9440(10)62511-4.
102. Alibab AA, Rose-Zerilli MJ, Lai C, Pengelly RJ, Lockett GA, Theaker J, Ennis S, Holloway JW, Healy E. Subclonal Evolution of Cancer-Related Gene Mutations in p53 Immunopositive Patches in Human Skin. *J Invest Dermatol*. 2018 Jan;138(1):189–198. doi: 10.1016/j.jid.2017.07.844.
103. Wang NJ, Sanborn Z, Arnett KL, Bayston LJ, Liao W, Proby CM, Leigh IM, Collisson EA, Gordon PB, Jakkula L, Pennypacker S, Zou Y, Sharma M, North JP, Vemula SS, Mauro TM, Neuhaus IM, LeBoit PE, Hur JS, Park K, Huh N, Kwok PY, Arron ST, Massion PP, Bale AE, Haussler D, Cleaver JE, Gray JW, Spellman PT, South AP, Aster JC, Blacklow SC, Cho RJ. Loss-of-function mutations in Notch receptors in cutaneous and lung squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Oct 25;108(43):17761–6. doi: 10.1073/pnas.1114669108.
104. Einspahr JG, Calvert V, Alberts DS, Curiel-Lewandrowski C, Warneke J, Krouse R, Stratton SP, Liotta L, Longo C, Pellacani G, Prasad A, Sagerman P, Bermudez Y, Deng J, Bowden GT, Petricoin EF 3rd. Functional protein pathway activation mapping of the progression of normal skin to squamous cell carcinoma. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2012 Mar;5(3):403–13. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0427.
105. Hatzivassiliou G, Song K, Yen I, Brandhuber BJ, Anderson DJ, Alvarado R, Ludlam MJ, Stokoe D, Gloor SL, Vigers G, Morales T, Aliagas I, Liu B, Sideris S, Hoefflich KP, Jaiswal BS, Seshagiri S, Koepfen H, Belvin M, Friedman LS, Malek S. RAF inhibitors prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth. *Nature*. 2010 Mar 18;464(7287):431–5. doi: 10.1038/nature08833.
106. Poulikakos PI, Zhang C, Bollag G, Shokat KM, Rosen N. RAF inhibitors transactivate RAF dimers and ERK signalling in cells with wild-type BRAF. *Nature*. 2010 Mar 18;464(7287):427–30. doi: 10.1038/nature08902.
107. Pickering CR, Zhou JH, Lee JJ, Drummond JA, Peng SA, Saade RE, Tsai KY, Curry JL, Tetzlaff MT, Lai SY, Yu J, Muzny DM, Doddapaneni H, Shinbrot E, Covington KR, Zhang J, Seth S, Caulin C, Clayman GL, El-Naggar AK, Gibbs RA, Weber RS, Myers JN, Wheeler DA, Frederick MJ. Mutational landscape of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2014 Dec 15;20(24):6582–92. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1768.
108. Quintana RM, Dupuy AJ, Bravo A, Casanova ML, Alameddine JP, Page A, Sánchez-Viera M, Ramírez A, Navarro M. A transposon-based analysis of gene mutations related to skin cancer development. *J Invest Dermatol*. 2013 Jan;133(1):239–48. doi: 10.1038/jid.2012.245.
109. Su F, Virois A, Milagre C, Trunzer K, Bollag G, Spleiss O, Reis-Filho JS, Kong X, Koya RC, Flaherty KT, Chapman PB, Kim MJ, Hayward R, Martin M, Yang H, Wang Q, Hilton H, Hang JS, Noe J, Lambros M, Geyer F, Dhomen N, Niculescu-Duvaz I, Zamboni A, Niculescu-Duvaz D, Preece N, Robert L, Otte NJ, Mok S, Kee D, Ma Y, Zhang C, Habets G, Burton EA, Wong B, Nguyen H, Kock M, Andries L, Lestini B, Nolop KB, Lee RJ, Joe AK, Troy JL, Gonzalez R, Hutson TE, Puzanov I, Chmielewski B, Springer CJ, McArthur GA, Sosman JA, Lo RS, Ribas A, Marais R. BRAF mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med*. 2012 Jan 19;366(3):207–15. doi: 10.1056/NEJMoa1105358.
110. Van Haren R, Feldman D, Sinha AA. Systematic comparison of nonmelanoma skin cancer microarray datasets reveals lack of consensus genes. *Br J Dermatol*. 2009 Dec;161(6):1278–87. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09338.x.
111. Lambert SR, Mladkova N, Gulati A, Hamoudi R, Purdie R, Cerio R, Leigh I, Proby C, Harwood CA. Key differences identified between actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma by transcriptome profiling. *Br J Cancer*. 2014 Jan 21;110(2):520–9. doi: 10.1038/bjc.2013.760.
112. Durinck S, Ho C, Wang NJ, Liao W, Jakkula LR, Collisson EA, Pons J, Chan SW, Lam ET, Chu C, Park K, Hong SW, Hur JS, Huh N, Neuhaus IM, Yu SS, Grekin RC, Mauro TM, Cleaver JE, Kwok PY, LeBoit PE, Getz G, Cibulskis K, Aster JC, Huang H, Purdom E, Li J, Bolund L, Arron ST, Gray JW, Spellman PT, Cho RJ. Temporal dissection of tumorigenesis in primary cancers. *Cancer Discov*. 2011 Jul;1(2):137–43. doi: 10.1158/2159-8290.CD-11-0028.
113. Jayaraman SS, Rayhan DJ, Hazany S, Kolodney MS. Mutational landscape of basal cell carcinomas by whole-exome sequencing. *J Invest Dermatol*. 2014 Jan;134(1):213–220. doi: 10.1038/jid.2013.276.
114. Berman B, Cockerell CJ. Pathobiology of actinic keratosis: ultraviolet-dependent keratinocyte proliferation. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Jan;68(1 Suppl 1):S10–9. doi: 10.1016/j.jaad.2012.09.053.
115. Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Jan;42(1 Pt 2):4–7. doi: 10.1067/mjd.2000.103342.
116. Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol*. 2012 May-Jun;87(3):425–34. doi: 10.1590/s0365-05962012000300012.
117. Strunk T, Szeimies RM. Aktinische Keratosen. Pathogenese, Klinik und moderne Therapieoptionen. *Hautarzt*. 2014 Mar;65(3):241–52; quiz 253–4. German. doi: 10.1007/s00105-014-2759-6.
118. Available at: http://www.esxf-network.eu/fileadmin/user_upload/Files/Leitlinie_AK_K5_Ds.pdf. Access: 06.03.2024.
119. Hofbauer G, Anlikier M, Boehncke WH, Brand C, Braun R, Galde O, Hafner J, Hunger R, Itin P, Kaeuper G, Lautenschlager S, Mainetti C, Streit M. Swiss clinical practice guidelines on field cancerization of the skin. *Swiss Med Wkly*. 2014 Dec 24;144:w14026. doi: 10.4414/smw.2014.14026.
120. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-actinic-keratosis#H63553283>. Access: 06.03.2024.
121. Czarnecki D, Meehan CJ, Bruce F, Culjak G. The majority of cutaneous squamous cell carcinomas arise in actinic keratoses. *J Cutan Med Surg*. 2002 May-Jun;6(3):207–9. doi: 10.1007/s10227-001-0041-x.
122. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, Malvehy J, del Marmol V, Pehamberger H, Peris K, Becker JC, Zalaudek I, Saiag P, Middleton MR, Bastholt L, Testori A, Grob JJ. European Dermatology Forum (EDF); European Association of Dermato-Oncology (EADO); European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*. 2015 Sep;51(14):1989–2007. doi: 10.1016/j.ejca.2015.06.110.