

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.10.1.013>



Нестеренко А.В.¹ , Полянская А.Г.²

¹ Минский городской клинический онкологический центр, Минск, Беларусь

² Центр лазерной косметологии «Нью Скин», Минск, Беларусь

Дермоскопическая визуализация актинического кератоза в рутинной практике дерматоонколога

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: написание текста, сбор и анализ данных литературы – Нестеренко А.В.; редактирование текста – Полянская А.Г.

Подана: 11.03.2024

Принята: 18.03.2024

Контакты: artur.nesterenko@hotmail.com

Резюме

Актинический кератоз является наиболее распространенной патологией кожи, характеризуется развитием различной степени выраженности атипии кератиноцитов с риском трансформации в плоскоклеточный рак. В настоящее время с целью проведения дифференциальной диагностики широко используется клинический визуальный осмотр или выполнение биопсии с целью морфологической верификации. На основании литературных данных в статье рассматриваются аспекты и преимущества метода неинвазивного дермоскопического исследования актинического кератоза, который прост в использовании, позволяет с прецизионной точностью проводить дифференциальную диагностику и может активно использоваться врачами-онкологами и дерматовенерологами в ежедневной практике на амбулаторно-поликлиническом уровне.

Ключевые слова: актинический кератоз, плоскоклеточный рак кожи, дифференциальная диагностика, дермоскопия, биопсия

Artur V. Nesterenko¹ ✉, Anzhelika G. Polyanskaya²

¹ Minsk City Clinical Oncology Center, Minsk, Belarus

² Laser Cosmetology Center "New Skin", Minsk, Belarus

Dermoscopic Visualization of Actinic Keratosis in Routine Dermato-Oncology Practice

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: writing the text, collecting and analyzing literature data – Artur V. Nesterenko; text editing – Anzhelika G. Polyanskaya.

Submitted: 11.03.2024

Accepted: 18.03.2024

Contacts: artur.nesterenko@hotmail.com

Abstract

Actinic keratosis is the most prevalence skin lesion, characterized by the variable degree of keratinocyte atypia with the high risk of transformation into squamous cell carcinoma. Currently, clinical and histopathological examination is widely used for differential diagnosis. Based on the literature overview, the article presents the aspects and advantages of noninvasive dermoscopy examination method of actinic keratosis, which is easy to use, allows for precision differential diagnosis and can be actively used by oncologists and dermatovenerologists in daily practice in outpatient service.

Keywords: actinic keratosis, squamous cell carcinoma, differential diagnosis, dermoscopy, biopsy

■ ВВЕДЕНИЕ

Актинический кератоз (син.: солнечный кератоз) (АК) является наиболее распространенной патологией кожи, возникающей вследствие кумулятивного воздействия ультрафиолетового излучения [1] на поверхность кожи, и характеризуется развитием интраэпидермальной дисплазии различной степени выраженности [2, 3].

Среди экзогенных факторов особое значение придается избыточной инсоляции. АК наиболее распространен среди регионов с высоким уровнем солнечного излучения. Так, в Австралии – стране с наиболее высоким уровнем заболеваемости раком кожи – распространенность АК составляет от 40 до 60% среди взрослого населения [4].

Среди ключевых эндогенных факторов риска выделяют мужской пол, зрелый возраст, светлый фототип кожи, наличие злокачественных опухолей кожи в анамнезе [5] и длительное пребывание на солнце.

Также повышенный риск имеют пациенты с наличием солнечных ожогов в юношеском возрасте [6] и пациенты, длительно принимающие системные иммуносупрессивные лекарственные средства, перенесшие трансплантацию внутренних органов [7, 8]; у таких пациентов АК не только диагностируется чаще, но и с большей вероятностью трансформируется в плоскоклеточный рак кожи.

К дополнительным (фоновым) факторам риска развития АК относят: пойкилодермию, солнечный эластоз и телеангиоэктазии, эфелиды, солнечное лентигино, ромбовидную структуру кожи задней поверхности шеи [5].

Согласно современным представлениям о патогенезе, основным канцерогенным фактором развития АК является ультрафиолетовое (УФ) облучение кожи. УФ-облучение активирует различные молекулярные сигнальные пути и приводит к структурным изменениям кератиноцитов. Механизмы, которые участвуют в формировании АК, включают оксидативный стресс и воспаление [9], иммуносупрессию [10], нарушение апоптоза [11, 12] и регуляции клеточного цикла, а также пролиферацию кератиноцитов.

Значительная часть очагов АК остается стабильной на протяжении всего периода их существования, очаги АК могут спонтанно регрессировать или носить рецидивирующий характер [13–15]. Наиболее важным прогностическим исходом АК является его трансформация в плоскоклеточный рак кожи с риском метастазирования. По данным некоторых авторов, риск малигнизации единичного очага АК колеблется в пределах 0,1–16% [14, 16–19], в течение последующих 10 лет риск составляет около 10% для иммунокомпетентных пациентов и около 20% – для пациентов с ослабленным иммунитетом [19–21].

Эволюция отдельных очагов АК вариабельна и зависит в том числе от клинической характеристики пациента; на фоне регресса отдельных очагов другие элементы могут прогрессировать и малигнизироваться. Риск развития новых очагов в течение одного года составляет около 60% у пациентов с диагностированным АК, что свидетельствует о хроническом течении заболевания [18, 22].

Клиническая картина

Классическая клиническая картина АК характеризуется формированием безболезненного эритематозного пятна, папулы или бляшки. Контуры образования, как правило, нечеткие, а границы неправильные, размытые. На поверхности элемента определяются дискретные желтоватые или белые чешуйки [2]. Цветовая палитра варьирует от розоватого до коричневого. Выраженность инфильтрации также вариабельна и зависит степени интраэпидермальной дисплазии [23]. Образование может быть единичным или множественным. Чаще всего очаги АК локализуются на участках кожного покрова, подверженных избыточной инсоляции: лобная и скуловые области, ушные раковины, передняя поверхность шеи, надплечья, тыльная поверхность кистей; около 75% всех поражений представлены на коже области головы и шеи [24]. АК часто сопутствует фоновое хроническое фотоповреждение кожи: солнечный эластоз, пойкилодермия, множественные телеангиоэктазии. Течение АК бессимптомное, субъективные ощущения, как правило, отсутствуют, однако некоторые пациенты могут предъявлять жалобы на периодический зуд и умеренную болезненность в проекции элементов.

У пациентов с явлениями хронического фотоповреждения кожи очаги АК могут быть малозаметны, со стертой клинической картиной, в то время как на клеточном уровне отмечается выраженная атипия. Термин «поле канцеризации» характеризуется наличием множественных очагов АК на различных этапах своего развития – от субклинических проявлений до сформированного плоскоклеточного рака на открытых участках кожи в пределах одной анатомической области (на фоне хронического фотоповреждения) [25].

По Olsen выделяют три клинические степени тяжести АК: 1-я степень – образование слегка пальпируется, но не визуализируется; 2-я степень – пальпируется и представлено папулой; 3-я степень – плотное образование с гиперкератозом [26, 27].

В клинической практике чаще всего АК разделяют на подтипы [28]: лихеноидный – представлен розовой папулой или бляшкой с четкими границами; пигментированный – представлен пятном серо-коричневого цвета с чешуйками на поверхности; актинический хейлит – красноватое или розоватое образование с трещинами, глубокими эрозиями и гиперкератозом, геморрагической коркой, нижняя губа является частой локализацией; кожный рог – экзофитное образование с выраженным центральным гиперкератозом, в основании эритематозный фон с различной степенью инфильтрации; эритематозный АК – пятно или бляшка розового цвета без четких границ; кератотический (гипертрофический) АК – инфильтрированные очаги красно-розового цвета, покрытые плотной желтоватой кератиновой массой.

Диагностика

Диагноз АК, как правило, устанавливается на основании данных клинической картины, а также морфологической верификации.

Учитывая многообразие клинических проявлений, наличие стертой клинической картины, адекватная дифференциальная диагностика и верификация диагноза на амбулаторно-поликлиническом уровне зачастую бывает затруднительной, а выполнение травматичных биопсий не всегда соответствует удовлетворительному косметическому результату и сопряжено с высокими экономическими затратами как ввиду избыточных биопсий, так и неправильной логистики пациентов.

В настоящее время «золотым стандартом» первичной диагностики новообразований кожи является дермоскопическое исследование (дермоскопия) – эффективный неинвазивный способ оценки проекции морфологических структур эпидермиса, дермо-эпидермального соединения и дермы до уровня сосочкового слоя [29] на поверхность кожи, позволяет с высокой точностью визуализировать структуры, дифференцировать АК от других нозологий, в том числе злокачественных опухолей как меланоцитарного, так и немеланоцитарного ряда [30, 31], и, соответственно, помогает в выборе оптимальной тактики лечения, оценке терапевтического эффекта и решении вопроса об установлении показаний к выполнению биопсии. В исследовании Huerta-Brogeras et al. сообщалось, что чувствительность дермоскопической диагностики АК составила 98,7%, а специфичность – 95% [32].

Дермоскопия

Специфическими дермоскопическими паттернами непигментированного АК лица являются: эритема, поверхностные чешуйки, сосудистые структуры, «клубничный» паттерн, представляющий собой красно-розовую псевдосеть и кератиновые пробки в устьях расширенных фолликулов [33]. Паттерн «розетки» [34] – признак, который может быть визуализирован только в поляризованный дермоскоп: четыре белые точки, сгруппированные в форме четырехлистного клевера, располагаются в проекции фолликулярных отверстий, морфологически могут коррелировать с паракератозом и ортокератозом [35].

Zalaudek et al. выделяют три дермоскопические степени [36] непигментированной формы АК, которые соответствуют трем клиническим степеням: 1-я степень –

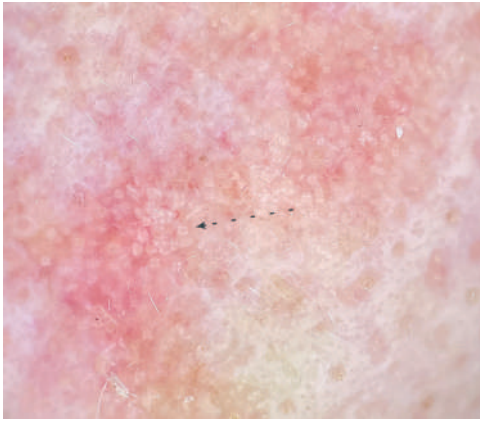


Рис. 1. Актинический кератоз спинки носа. Паттерн «розетки» (стрелка) – четыре белые сгруппированные точки в проекции фолликула (DermLite handyscope, PD, $\times 10$). Наблюдение Нестеренко А.В.
Fig. 1. Actinic Keratosis of the nasal dorsum. Rosette-like-pattern (arrow) characterized by four white dots within hair follicle opening (DermLite handyscope, PD, $\times 10$). Observation of Nesterenko A.

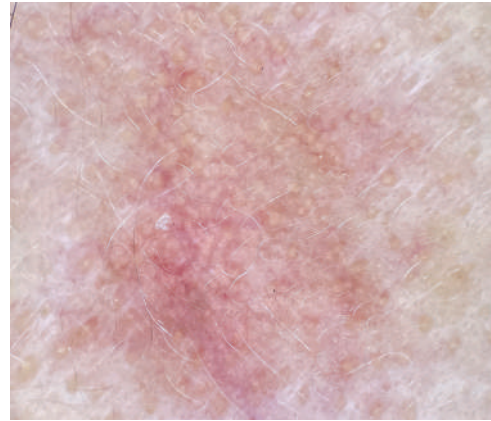


Рис. 2. Актинический кератоз височной области. Эритема, красно-розовая псевдосеть (DermLite handyscope, PD, $\times 10$). Наблюдение Нестеренко А.В.
Fig. 2. Actinic Keratosis of temporal region. Erythema, red pseudonetwork pattern (DermLite handyscope, PD, $\times 10$). Observation of Nesterenko A.

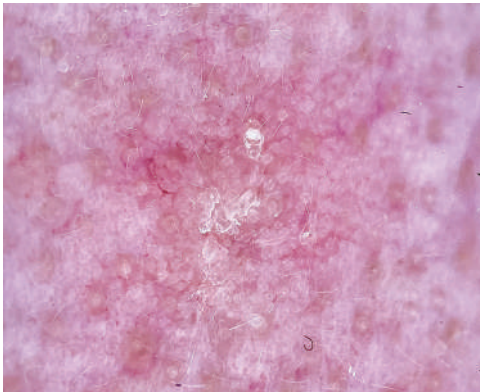


Рис. 3. Актинический кератоз кончика носа. Красно-розовая псевдосеть и расширенные фолликулы формируют паттерн «клубники», чешуйки на поверхности (DermLite DL5, PD, $\times 10$). Наблюдение Нестеренко А.В.
Fig. 3. Actinic Keratosis of the nasal tip. Red pseudonetwork pattern and enlarged follicular openings form strawberry pattern, discrete white scales (DermLite DL5, PD, $\times 10$). Observation of Nesterenko A.

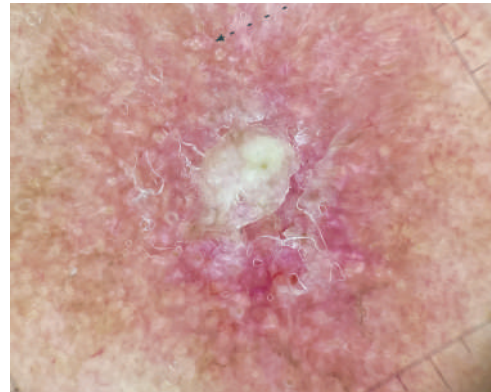


Рис. 4. Плоскоклеточный рак на фоне АК. При дермоскопии на эритематозном фоне визуализируются расширенные фолликулы, «розетки» (стрелка), желто-белые чешуйки, центральная кератиновая масса, нерегулярные сосуды (DermLite handyscope, PD, $\times 10$). Локализация: кожа щечной области. Наблюдение Нестеренко А.В.
Fig. 4. Squamous cell carcinoma on the background of AK. Background erythema, enlarged follicular openings, rosette-like-pattern (arrow), yellow-white scales, central mass of keratin, irregular vessels (DermLite handyscope, PD, $\times 10$). Site: cheek region. Observation of Nesterenko A.

эритема, красно-розовая псевдосеть, единичные чешуйки на поверхности; 2-я степень – красно-розовая псевдосеть и расширенные фолликулы формируют «клубничный» паттерн; 3-я степень – расширенные фолликулярные отверстия, заполненные кератиновыми пробками на желто-белом фоне, или выраженный гиперкератоз с толстыми чешуйками на фоне желто-белых бесструктурных участков.

Особую трудность представляет собой диагностика пигментированных форм АК (ПАК). Для ПАК основными диагностическими признаками являются: пигментная псевдосеть [37], регулярная кольцевидно-зернистая и ромбовидная модели строения. В то же время описанные паттерны ПАК менее чувствительны и специфичны, эти признаки могут встречаться и в лихеноидном кератозе, и в злокачественных меланоцитарных новообразованиях лица [38], что требует проведения четкой дифференциальной границы между нозологиями и зачастую морфологической верификации.

Kelati et al. провели исследование [35], в котором выделили две категории дермоскопической модели строения ПАК области лица и соотнесли их с клинической характеристикой пациентов:

1. Изменения, связанные с фолликулярным кератозом: признак белого кольца, «розетки», двойные белые глыбки, дермоскопический рог, а также серый ореол, окружающий центральный очаг кератоза, чешуйки и корки, сероватые области.
2. Парафолликулярные изменения: кольцевидно-зернистая и ромбовидные модели строения, признак «желе» (поверхностная пигментация, напоминающая жидкость вокруг фолликулярных отверстий), звездообразное строение по периферии образования – свидетельствует о трансформации в плоскоклеточный рак.

Согласно исследованию, за исключением звездообразного строения, двойных белых глыбок и дермоскопического рога, описанные дермоскопические паттерны в большей степени коррелировали с мужским полом. Признак белого кольца, серый ореол, ромбовидная и кольцевидно-зернистая модель строения встречались у пациентов с более светлым фототипом кожи. Признак «желе» соответствовал клиническому проявлению на коже в виде плоского пятна, звездообразное строение чаще выявлялось при гипертрофической форме, а центральные корки и чешуйки соответствовали толстой бляшке.

Стоит отметить, что дифференциальная диагностика ПАК и злокачественного лентиго лица остается трудной задачей, особенно на ранних стадиях развития. В настоящее время не существует четких патогномоничных критериев и алгоритмов диагностики этих новообразований. Micantonio et al. провели ретроспективное мультицентровое исследование, в котором определили ключевые признаки, позволяющие с чувствительностью в 82,7% и специфичностью в 92% дифференцировать ПАК и злокачественное лентиго [39]. На основании пошагового алгоритма были определены признаки, позволяющие дифференцировать две нозологии: 1 – светло-коричневый цвет, 2 – бесструктурная область от светло-коричневого цвета до черного, 3 – четкие коричневые прерывистые линии, 4 – коричнево-серые неполные кольца, 5 – коричневые или черные бесструктурные области, облитерирующие волосные фолликулы, 6 – эксцентрично расположенные бесструктурные коричневые (желто-коричневые) области, 7 – бесструктурная голубая область, 8 – чешуйки.

Характерными паттернами для ПАК были: светло-коричневый цвет, четкие коричневые прерывистые линии и поверхностные чешуйки, а наличие голубых и вариаций

коричневого цвета бесструктурных областей, облитерации волосяных фолликулов, неполных коричнево-серых колец коррелировали со злокачественным лентиго.

Особо важная роль дермоскопии заключается в возможности оценить границу трансформации АК в плоскоклеточный рак и определить показания к выполнению биопсии.

На фоне прогрессирования опухолевого процесса в очаге поражения происходят явления неоангиогенеза, определенный характер распределения сосудов, их морфология могут соответствовать конкретному типу новообразования.

Использование кросс-поляризованной дермоскопии, в отличие от контактной, позволяет более четко оценить сосудистый рисунок, дифференцировать начальные стадии АК от плоскоклеточного рака кожи [40, 41].

При плоскоклеточном раке кожи на фоне эритемы, изъязвления или избыточного количества кератиновых масс наиболее часто визуализируются следующие сосудистые структуры: точечные, гломерулярные, сосуды-шпильки, линейные и неправильной формы.

По мере прогрессирования вокруг фолликулов формируются точечные сосуды, которые впоследствии увеличиваются и извиваются, образуя «гломерулярный» паттерн, на этом фоне происходит уменьшение и исчезновение фолликулов. Формирование сосудов-шпильек, линейных и неправильной формы сосудов свидетельствует о трансформации в инвазивный плоскоклеточный рак. На основании этих признаков сформирована дермоскопическая модель прогрессирования АК в плоскоклеточный рак [40].

По Zalaudek et al., на первом этапе АК представлен в виде красно-розовой псевдосети, которая формирует «клубничный паттерн», по мере нарастания атипии на фоне звездобразного рисунка определяются единичные желто-белые непрозрачные

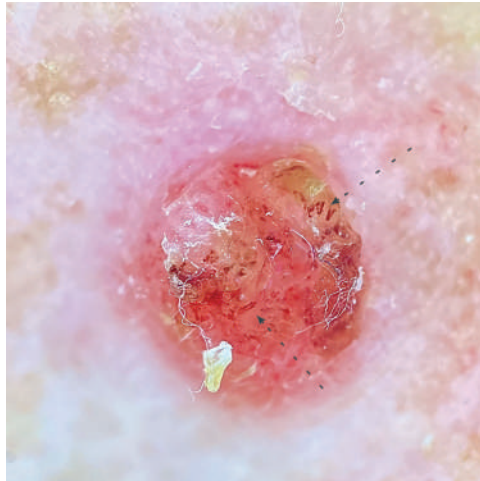


Рис. 5. Плоскоклеточный рак кожи спинки носа. Сосуды-шпильки (стрелка), инфильтрация у основания, периферический эритематозный фон, желто-белые непрозрачные чешуйки, микроэрозии (Dermlite DL5, PD, $\times 10$). Наблюдение Нестеренко А.В.

Fig. 5. Squamous cell carcinoma of the nasal dorsum. Hairpin-vessels (arrow), base tumor infiltration, peripheral erythematous background, yellow-white opaque scales, microerosions (Dermlite DL5, PD, $\times 10$). Observation of Nesterenko A.

чешуйки; при дальнейшем прогрессировании и усилении неопластического формирования формируются точечные или клубочковые сосуды, чешуйки становятся толще, сливаются, располагаясь преимущественно в центральном положении. Дальнейший этап трансформации в инвазивную форму плоскоклеточного рака характеризуется прогрессирующим формированием линейных сосудов, ороговением и изъязвлением.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику непигментированного АК проводят с поверхностной формой базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи, болезнью Боуена, солнечным лентиго, красным плоским лишаем, системной красной волчанкой и псориазом. Пигментированные формы АК необходимо дифференцировать со злокачественным лентиго, пигментированным базальноклеточным раком, себорейным и лихеноидным кератозом, а также с регрессирующими меланоцитарными образованиями [38, 42, 43].

В случае, если клинико-дермоскопическая картина не позволяет четко дифференцировать формы АК от других нозологий, или при наличии дермоскопических признаков малигнизации показано выполнение биопсии и морфологической верификации [44].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актинический кератоз является часто встречающимся предраковым заболеванием кожи, характеризуется многообразием своих клинических вариантов. Значимым аспектом профилактики трансформации в плоскоклеточный рак кожи является эффективная первичная диагностика АК. Как правило, диагноз устанавливается на основании данных клинической картины или морфологической верификации. Учитывая вариативность проявлений и стертую клиническую картину, дермоскопия является неинвазивным эффективным высокочувствительным и специфичным методом, повышает диагностическую точность клинического осмотра и позволяет ограничить использование травматичных биопсий. Дермоскопия дает возможность прецизионно дифференцировать АК от других нозологий, оценить ответ на терапию и способствует выстраиванию своевременной логики пациента для определения оптимальной тактики лечения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Marks R. Nonmelanotic skin cancer and solar keratoses. The quiet 20th century epidemic. *Int J Dermatol*. 1987;26(4):201–5. doi: 10.1111/j.1365-4362.1987.tb00900.x.
2. Salasche S.J. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(1 Pt 2):4–7. doi: 10.1067/mjd.2000.103342.
3. Cockerell C.J. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis"). *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(1 Pt 2):11–7. doi: 10.1067/mjd.2000.103344.
4. Casari A., Chester J., Pellacani G. Actinic Keratosis and Non-Invasive Diagnostic Techniques: An Update. *Biomedicine*. 2018;6(1):8. doi: 10.3390/biomedicine6010008.
5. Fargnoli M.C., Altomare G., Benati E., Borgia F., Broganelli P., Carbone A., Chimenti S., Donato S., Girolomoni G., Micali G., Moggio E., Parodi A., Piaserico S., Pistone G., Potenza C., Puviani M., Raucci M., Vaccari S., Veglio S., Zanca A., Peris K. Prevalence and risk factors of actinic keratosis in patients attending Italian dermatology clinics. *Eur J Dermatol*. 2017;27(6):599–608. doi: 10.1684/ejd.2017.3126.
6. Armstrong B.K., Kricke A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B*. 2001;63(1–3):8–18. doi: 10.1016/s1011-1344(01)00198-1.
7. Wallingford S.C., Russell S.A., Vail A., Proby C.M., Lear J.T., Green A.C. Actinic keratoses, actinic field change and associations with squamous cell carcinoma in renal transplant recipients in Manchester, UK. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(7):830–4. doi: 10.2340/00015555-2098.

8. Berg D., Otley C.C. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(1):1–17; quiz 18–20. doi: 10.1067/mjd.2002.125579.
9. Bowden G.T. Prevention of non-melanoma skin cancer by targeting ultraviolet-B-light signalling. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(1):23–35. doi: 10.1038/nrc1253.
10. Heck D.E., Gerecke D.R., Vetrano A.M., Laskin J.D. Solar ultraviolet radiation as a trigger of cell signal transduction. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004;195(3):288–97. doi: 10.1016/j.taap.2003.09.028.
11. Rodust P.M., Stockfleth E., Ulrich C., Leverkus M., Eberle J. UV-induced squamous cell carcinoma – a role for antiapoptotic signalling pathways. *Br J Dermatol.* 2009;161 Suppl 3:107–15. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09458.x.
12. D'Costa A.M., Robinson J.K., Maududi T., Chaturvedi V., Nickoloff B.J., Denning M.F. The proapoptotic tumor suppressor protein kinase C-delta is lost in human squamous cell carcinomas. *Oncogene.* 2006;25(3):378–86. doi: 10.1038/sj.onc.1209065.
13. Berman B., Cockerell C.J. Pathobiology of actinic keratosis: ultraviolet-dependent keratinocyte proliferation. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(1 Suppl 1):10–9. doi: 10.1016/j.jaad.2012.09.053.
14. Criscione V.D., Weinstock M.A., Naylor M.F., Luque C., Eide M.J., Bingham S.F.; Department of Veteran 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;115(11):2523–30. doi: 10.1002/cncr.24284.
15. Werner R.N., Sammain A., Erdmann R., Hartmann V., Stockfleth E., Nast A. The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2013;169(3):502–18. doi: 10.1111/bjd.12420.
16. Marks R., Foley P., Goodman G., Hage B.H., Selwood T.S. Spontaneous remission of solar keratoses: the case for conservative management. *Br J Dermatol.* 1986;115(6):649–55. doi: 10.1111/j.1365-2133.1986.tb06644.x.
17. Smit P., Plomp E., Neumann H.A., Thio H.B. The influence of the location of the lesion on the absolute risk of the development of skin cancer in a patient with actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2013;27(6):667–71. doi: 10.1111/jdv.12008. Epub 2012 Oct 12.
18. Marks R., Rennie G., Selwood T.S. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet.* 1988;1(8589):795–7. doi: 10.1016/s0140-6736(88)91658-3.
19. Glogau R.G. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42(1 Pt 2):23–4. doi: 10.1067/mjd.2000.103339.
20. Anwar J., Wrone D.A., Kimyai-Asadi A., Alam M. The development of actinic keratosis into invasive squamous cell carcinoma: evidence and evolving classification schemes. *Clin Dermatol.* 2004;22(3):189–96. doi: 10.1016/j.clindermatol.2003.12.006.
21. Cohen J.L. Actinic keratosis treatment as a key component of preventive strategies for nonmelanoma skin cancer. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010;3(6):39–44.
22. Frost C.A., Green A.C. Epidemiology of solar keratoses. *Br J Dermatol.* 1994;131(4):455–64. doi: 10.1111/j.1365-2133.1994.tb08544.x.
23. Khlebnikova A., Bobrov M., Selezneva E., Changlyan K. Morphology of Actinic Keratosis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2012;2:10–14.
24. Harvey I., Frankel S., Marks R., Shalom D., Nolan-Farrell M. Non-melanoma skin cancer and solar keratoses II analytical results of the South Wales Skin Cancer Study. *Br J Cancer.* 1996;74(8):1308–12. doi: 10.1038/bjc.1996.535.
25. Slaughter D.P., Southwick H.W., Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer.* 1953;6(5):963–8. doi: 10.1002/1097-0142(195309)6:5<963::aid-cncr2820060515>3.0.co;2-q.
26. Röwert-Huber J., Patel M.J., Förschner T., Ulrich C., Eberle J., Kerl H., Sterry W., Stockfleth E. Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol.* 2007;156 Suppl 3:8–12. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07860.x. Erratum in: *Br J Dermatol.* 2007;157(2):431.
27. Olsen E.A., Abernethy M.L., Kulp-Shorten C., Callen J.P., Glazer S.D., Huntley A., McCray M., Monroe A.B., Tschen E., Wolf J.E. Jr. A double-blind, vehicle-controlled study evaluating masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24(5 Pt 1):738–43. doi: 10.1016/0190-9622(91)70113-g.
28. Reinehr C.P.H., Bakos R.M. Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol.* 2019;94(6):637–657. doi: 10.1016/j.abdd.2019.10.004. Epub 2019 Nov 6.
29. Ulrich M., Stockfleth E., Röwert-Huber J., Astner S. Noninvasive diagnostic tools for nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2007;157 Suppl 2:56–8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08275.x.
30. Argenziano G., Soyer H.P., Chimenti S., Talamini R., Corona R., Sera F., Binder M., Cerroni L., De Rosa G., Ferrara G., Hofmann-Wellenhof R., Landthaler M., Menzies S.W., Pehamberger H., Piccolo D., Rabinovitz H.S., Schiffner R., Staibano S., Stolz W., Bartenjev I., Blum A., Braun R., Cabo H., Carli P., De Giorgi V., Fleming M.G., Grichnik J.M., Grin C.M., Halpern A.C., Johr R., Katz B., Kenet R.O., Kittler H., Kreusch J., Malvehy J., Mazzocchi G., Oliviero M., Ozdemir F., Peris K., Perotti R., Perusquia A., Pizzichetta M.A., Puig S., Rao B., Rubegni P., Saida T., Scalvenzi M., Seidenari S., Stanganelli I., Tanaka M., Westerhoff K., Wolf I.H., Braun-Falco O., Kerl H., Nishikawa T., Wolff K., Kopf A.W. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(5):679–93. doi: 10.1067/mjd.2003.281.
31. Argenziano G., Soyer H.P., De Giorgi V., Piccolo D., Carli P., Delfino M., Ferrari A., Hofmann-Wellenhof R., Massi D., Mazzocchi G., et al. *Interactive Atlas of Dermoscopy: A Tutorial (Book) and CD-ROM.* Edra Medical Publishing & New Media: Milan, Italy, 2000.
32. Huerta-Brogeras M., Olmos O., Borbujo J., Hernández-Núñez A., Castaño E., Romero-Maté A., Martínez-Sánchez D., Martínez-Morán C. Validation of dermoscopy as a real-time noninvasive diagnostic imaging technique for actinic keratosis. *Arch Dermatol.* 2012;148(10):1159–64. doi: 10.1001/archdermatol.2012.1060.
33. Kittler H., Marghoob A.A., Argenziano G., Carrera C., Curiel-Lewandrowski C., Hofmann-Wellenhof R., Malvehy J., Menzies S., Puig S., Rabinovitz H., Stolz W., Saida T., Soyer H.P., Siegel E., Stoecker W.V., Scope A., Tanaka M., Thomas L., Tschandl P., Zalaudek I., Halpern A. Standardization of terminology in dermoscopy/dermatoscopy: Results of the third consensus conference of the International Society of Dermoscopy. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(6):1093–106. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.038. Epub 2016 Feb 17.
34. Cuellar F., Vilalta A., Puig S., Palou J., Salerni G., Malvehy J. New dermoscopic pattern in actinic keratosis and related conditions. *Arch Dermatol.* 2009;145(6):732. doi: 10.1001/archdermatol.2009.86.
35. Kelati A., Baybay H., Moscarella E., Argenziano G., Gallouj S., Merissi F.Z. Dermoscopy of Pigmented Actinic Keratosis of the Face: A Study of 232 Cases. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108(9):844–851. doi: 10.1016/j.ad.2017.05.002. Epub 2017 Jul 11.
36. Zalaudek I., Piana S., Moscarella E., Longo C., Zendri E., Castagnetti F., Pellacani G., Lallas A., Argenziano G. Morphologic grading and treatment of facial actinic keratosis. *Clin Dermatol.* 2014;32(1):80–7. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.05.028.
37. Zalaudek I., Ferrara G., Leinweber B., Mercogliano A., D'Ambrosio A., Argenziano G. Pitfalls in the clinical and dermoscopic diagnosis of pigmented actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(6):1071–4. doi: 10.1016/j.jaad.2005.08.052.

38. Akay B.N., Kocyigit P., Heper A.O., Erdem C. Dermatoscopy of flat pigmented facial lesions: diagnostic challenge between pigmented actinic keratosis and lentigo maligna. *Br J Dermatol.* 2010;163(6):1212–7. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10025.x.
39. Micantonio T., Neri L., Longo C., Grassi S., Di Stefani A., Antonini A., Coco V., Fagnoli M.C., Argenziano G., Peris K. A new dermoscopic algorithm for the differential diagnosis of facial lentigo maligna and pigmented actinic keratosis. *Eur J Dermatol.* 2018;28(2):162–168. doi: 10.1684/ejd.2018.3246.
40. Zalaudek I., Giacomel J., Schmid K., Bondino S., Rosendahl C., Cavicchini S., Tourlaki A., Gasparini S., Bourne P., Keir J., Kittler H., Eibenschutz L., Catricalà C., Argenziano G. Dermatoscopy of facial actinic keratosis, intraepidermal carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma: a progression model. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(4):589–97. doi: 10.1016/j.jaad.2011.02.011. Epub 2011 Aug 11.
41. Rosendahl C., Cameron A., Argenziano G., Zalaudek I., Tschandl P., Kittler H. Dermoscopy of squamous cell carcinoma and keratoacanthoma. *Arch Dermatol.* 2012;148(12):1386–92. doi: 10.1001/archdermatol.2012.2974.
42. Moscarella E., Rabinovitz H., Zalaudek I., Piana S., Stanganelli I., Oliviero M.C., Lallas A., Ardigo M., Cota C., Catricalà C., Mazzoni L., Pellacani G., Argenziano G., Longo C. Dermoscopy and reflectance confocal microscopy of pigmented actinic keratoses: a morphological study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(2):307–314. doi: 10.1111/jdv.12532. Epub 2014 Apr 22.
43. Nascimento M.M., Shitara D., Enokihara M.M., Yamada S., Pellacani G., Rezze G.G. Inner gray halo, a novel dermoscopic feature for the diagnosis of pigmented actinic keratosis: clues for the differential diagnosis with lentigo maligna. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(4):708–15. doi: 10.1016/j.jaad.2014.05.025. Epub 2014 Jun 17.
44. Peris K., Calzavara-Pinton P.G., Neri L., Girolomoni G., Malara G., Parodi A., Piasterico S., Rossi R., Pellacani G. Italian expert consensus for the management of actinic keratosis in immunocompetent patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(7):1077–84. doi: 10.1111/jdv.13648. Epub 2016 Apr 6.