

Cheratosi attinica

Aggiornamenti in tema di prevenzione e terapia

■ PAROLE CHIAVE

CHERATOSI ATTINICA,
RAGGI UV,
FOTOPROTEZIONE,
DERMOSCOPIA,
VIDEOTERMOGRAFIA (VTG),
MICROSCOPIA CONFOCALE (RCM),
TOMOGRAFIA A COERENZA OTTICA AD ALTA
RISOLUZIONE (HD-OTC),
INGENOL MEBUTATO GEL,
TERAPIA FOTODINAMICA CON LUCE SOLARE
(DL-PDT)

■ KEY WORDS

ACTINIC KERATOSIS,
UV RAYS,
PHOTOPROTECTION,
DERMOSCOPY,
VIDEO THERMOGRAPHY /VTG),
REFLECTION CONFOCAL MICROSCOPY (RCM),
HD OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY,
INGENOL MEBUTATE GEL,
DAY-LIGHT PDT

RIASSUNTO

La cheratosi attinica è considerata la più frequente neoplasia della cute, la cui prevalenza risulta essere in continuo aumento. Gli attuali orientamenti e i dati della letteratura recente sono concordi nel considerarla come una fase iniziale, in situ, del carcinoma squamo cellulare; pertanto si rende sempre più necessario un approccio a tale patologia che permetta un'attenta prevenzione, in modo particolare una diagnosi precoce ed un trattamento efficace.

SUMMARY

The actinic keratosis is considered the most frequent cancer of the skin, with an increasing prevalence. Nowadays, literature considers it as an initial squamocellular carcinoma; then, it is fundamental to prevent this pre-cancerosis, with a precocious diagnosis and an effective treatment.

Anna Carbone

Dipartimento Clinico-Sperimentale di Dermatologia Oncologica
Istituto San Gallicano, IFO, Roma

La cheratosi attinica (AK) è una neoplasia intraepiteliale che è stata definita per la prima volta da Freudenthal nel 1926 come “cheratoma senile”, evidenziando la sua prevalenza nel soggetto anziano, e solo successivamente da Pinkus nel 1958 come “cheratosi attinica” sottolineando il ruolo dei raggi UV nella sua patogenesi.

Clinicamente si manifesta come una macula, papula o placca di colore cangiante dal rosa della cute al rosso-marrone, sormontata da squame secche presente principalmente nelle zone foto-esposte (testa, collo, dorso delle mani e avambracci) (figura 1). Può essere accompagnata da sintomatologia quale dolore, bruciore ed irritazione. Nonostante la AK si presenti solitamente come una lesione ben definita, è comune trovare su un'ampia zona di cute circostante multiple lesioni subcliniche che possono rendersi evidenti con il passare del tempo. Tali lesioni hanno le stesse caratteristiche istopatologiche delle lesioni clinicamente visibili, che comprendono aree di anomala proliferazione e differenziazione dei cheratinociti, non ancora riconoscibili visivamente sulla cute. Tale fenomeno è conosciuto come **campo di cancerizzazione**¹ (figura 2). Concetto introdotto dal dentista Slaughter nel 1953 a proposito del carcinoma del cavo orale, che lo definì come “un area di epitelio che è stato preconditionato da agenti carcinogenici sconosciuti” e sottolineò come “lo sviluppo della malignità sia spesso un processo graduale che coinvolge pian piano aree circostanti”². Successivamente, nel 2003, Braakhuis e colleghi definirono il campo di cancerizzazione come “la presenza di una o più aree di cellule epiteliali con alterazioni genetiche. Il campo ha un'origine monoclonale e non mostra ca-

pacità di crescita invasiva o comportamento metastatico...”³.

Istologicamente la cheratosi attinica presenta un lieve ispessimento dell'epidermide, con ortocheratosi alternata a paracheratosi (*pink and blue*), perdita dello strato granuloso con disarrangiamento dell'epidermide e cheratinociti atipici a livello dello strato basale⁴.

I **fattori di rischio** sono l'età avanzata, il sesso maschile, le ripetute esposizioni solari, un Fitzpatrick skin types I e II, immunosoppressione e storia di NMSC⁵. Inoltre l'incidenza è più alta per i soggetti che vivono vicino all'equatore, infatti la prevalenza è più alta in Australia, seguita dagli USA, Portogallo, Canada, Italia e Germania^{6,7}. In Italia un unico studio, quello di Naldi del 2006, rileva la prevalenza e i fattori di rischio della cheratosi attinica nella popolazione italiana, evidenziando che la prevalenza è inferiore rispetto ai dati americani e australiani, che tali lesioni sono sottodiagnosticate e spesso non trattate, che la prevalenza è più elevata negli uomini che nelle donne, che l'età maggiormente colpita è fra i 70-75 anni, che vi è un significativo aumento con la quantità di tempo passato all'aperto e che il livello di conoscenza della AK nella popolazione italiana è piuttosto basso con il 42% dei soggetti che non danno peso alla lesione cutanea⁸. Lo studio Rotterdam (2013) sulla prevalenza della AK nella popolazione generale sottolinea come la prevalen-

za della AK sia maggiore nei soggetti di sesso maschile fra i 70-74 anni, con pelle chiara e soprattutto calvi⁹. Le zone maggiormente interessate dalla AK sono le sedi corporee più esposte al sole, quali testa e collo (41%), estremità superiori (25%), tronco (20%) ed estremità inferiori (14%)¹⁰.

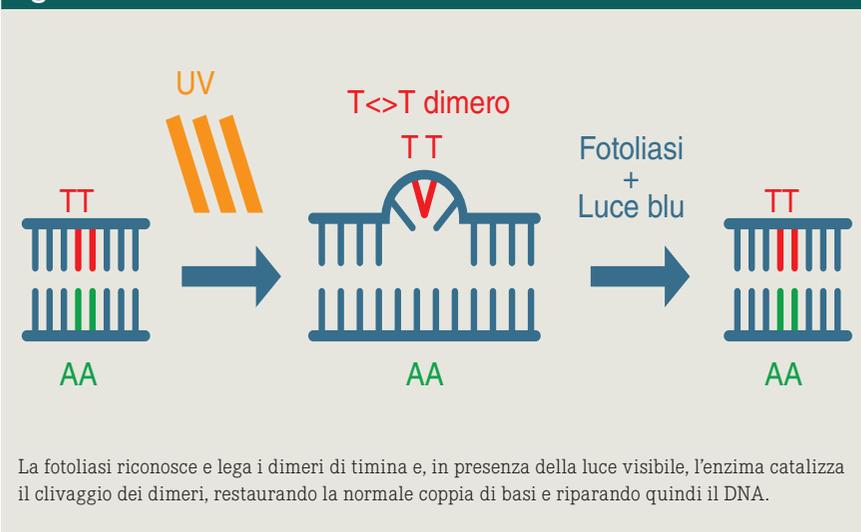
Per anni inquadrata come precancerosa cutanea (displasia), oggi, in accordo con gli ultimi dati della letteratura, viene considerata un **carcinoma in situ**, in cui la displasia si estende a tutto lo spessore di un epitelio stratificato¹¹. La cheratosi attinica viene attualmente considerata come la lesione iniziale di una malattia in continua evoluzione, che una volta sviluppata può andare incontro a regressione, persistenza o progressione in carcinoma squamocellulare. I primi a introdurre questo concetto furono Yantsos e Cockerell nel 1999, che sottolinearono l'analogia con i carcinomi squamocellulari delle altre sedi corporee, come il carcinoma della cervice uterina, classificato in CIN 1, 2 e 3¹². Così venne proposta la classificazione in KIN 1, 2 e 3 (Keratinocytic Intraepidermal Neoplasia) anche per il carcinoma della cute. Cockerell definì la “cheratosi attinica” (KIN) né come una lesione benigna né come una lesione premaligna, ma piuttosto come la manifestazione clinica della trasformazione evolutiva del cheratinocita. Tali lesioni devono essere considerate come neoplasie maligne in un processo evolutivo che

Figura 1 - Immagine clinica della cheratosi attinica.

Figura 2 - Campo di cancerizzazione.



Figura 3



inizia con le prime alterazioni citogenetiche dei cheratinociti dovute agli UVR e che può terminare nel SCC invasivo ¹³.

I **raggi ultravioletti** (UV) sono considerati la principale causa del NMSC (Non Melanoma Skin Cancer). Mentre gli UVC (280-100nm) vengono completamente assorbiti dall'ozonosfera, gli UVB (320-280 nm) rappresentano il 5-10% e gli UVA (400-320 nm) il 90-95% delle radiazioni che arrivano sulla superficie terrestre. Gli UVA causano uno stress ossidativo con la formazione di radicali liberi, penetrano più profondamente a livello della cute e sono responsabili principalmente del photo-

aging cutaneo. Gli UVB, invece, determinano un danno diretto a livello del DNA con la formazione dei dimeri di timina, dei dimeri di ciclobutano pirimidina (CPD) e dei 6-4 fotoprodotto. La mutazione più importante è quella a carico dell'**oncosoppressore p53**, causando l'inattivazione e quindi l'incapacità del cheratinocita di andare incontro a morte cellulare programmata, con la conseguente crescita cellulare incontrollata, responsabile del tumore ¹⁴.

Attualmente non è possibile distinguere clinicamente con certezza una AK da uno SCC microinvasivo ¹⁵. Quaedvlieg e collaboratori nel 2006 hanno identificato i principali fattori di **rischio di progressione** della AK verso SCC (conosciuti come IDRBEU) quali infiammazione, diametro maggiore di 1 cm, accrescimento rapido, eritema ed ulcerazione. Altri fattori di rischio sono grandi lesioni ipercheratotiche, o lesioni localizzate a livello del naso, labbra, orecchie e palpebre, sesso maschile, età avanzata, fototipo I e II, continua esposizione solare e stato di immunosoppressione ¹⁶. Parametri successivamente ampliati da Vilaverde Schmitt nel 2012 che ha aggiunto durezza, infiltrazione e sanguinamento spontaneo ¹⁷. Inoltre è bene considerare la localizzazione della lesione (labbra, orecchie ed estremità più a rischio), se sono presenti multiple lesioni, se il paziente è sottoposto a terapie concomitanti, quali farmaci immunosoppressori o agenti che incrementino la sensibilità al sole, e se il paziente è affetto da malattie quali linfoma e leucemie ¹⁸.

Le tecniche diagnostiche

Se la prima arma per combattere l'insorgenza del NMSC è sicuramente la prevenzione, in seconda battuta è necessario effettuare una corretta diagnosi e quindi un adeguato trattamento.

La diagnosi della AK si avvale dell'esame clinico, ma soprattutto della **dermoscopia** che consente all'esperto una sensibilità del 98% e una specificità del 95% ²⁷. Il pattern dermoscopico più frequentemente riscontrato è lo "strawberry pattern" (figura 4), che consiste in una pseudo-rete rosa/rossa, caratterizzata da un eritema di fondo, da un alone biancastro che circonda gli osti follicolari e da sbocchi follicolari contenenti dei fittoni giallastri con tipico aspetto a bersaglio; 85% superficie desquamante bianco-giallastra; più dell'80% dei vasi si presentano lineari ondulati (*linear wavy vessels*), intorno ai follicoli, mentre strutture vascolari meno frequenti sono rappresentati da vasi puntiformi e a spirale (*coiled vessels*) intorno ai follicoli ²⁸.

Dato che il semplice follow-up clinico non può prevedere in quale punto si manifesteranno le nuove lesioni prima che queste si siano rese evidenti clinicamente, la **videotermografia VTG** può fornire interessanti risultati

a fini diagnostici e terapeutici, permettendo di intervenire precocemente, sia con farmaci topici, che con terapia fisica o chirurgica. Uno studio recente condotto dall'Istituto San Gallicano su 36 pazienti, per un totale di 135 lesioni studiate da un punto di vista clinico, dermoscopico e con la VTG, ha definito due pattern VTG rispettivamente per la AK e per il BCC, definendo il primo un pattern ipertermico e il secondo un pattern ipotermico. Inoltre, questo studio ha evidenziato come la videotermografia ad alta risoluzione possa essere dirimente nei casi in cui la dermoscopia non è conclusiva e come la VTG sia utilissima nello studio del campo di cancerizzazione sia a fini diagnostici che terapeutici ²⁹.

Tra le tecniche diagnostiche non invasive più recenti dobbiamo soprattutto citare la microscopia confocale (RCM) e la tomografia a coerenza ottica ad alta risoluzione (HD-OCT) che consentono di dare un'immagine ad alta risoluzione della cute.

La **microscopia confocale** (RCM) si basa sull'indice di rifrazione delle strutture cellulari utilizzando una luce laser infrarosso a energia molto bassa, che permette la visualizzazione di strutture cellulari e subcellulari

NUOVI APPROCCI DI PREVENZIONE E DI TRATTAMENTO

Dato che la AK è considerata la manifestazione clinica iniziale di un continuum di malattia a carico della cute danneggiata dal sole che può progredire in un SCC invasivo¹⁹, dato che la maggior parte degli SCC originano dalla AK e che l'esposizione cumulativa ai raggi UV è il più importante fattore di rischio per lo sviluppo della AK, è bene effettuare una corretta **fotoprotezione**, una corretta diagnosi e un adeguato trattamento²⁰.

La **fotoliasi**, enzima in grado di catalizzare il processo di riparazione dei dimeri di ciclobutano pirimidina (CPD) in corso di danno al DNA UV-indotto, rappresenta una novità in ambito di fotoprotezione²¹. La fotoliasi è presente e funzionante in numerosi procarioti e in alcuni eucarioti, inclusi i pesci e i marsupiali, ma assente nei mammiferi, compreso l'essere umano. Secondo alcuni studiosi avremmo perso, nel corso dell'evoluzione, la capacità di produrla e questa potrebbe essere una delle ragioni per cui gli uomini e gli altri mammiferi sono suscettibili ai tumori cutanei provocati dai raggi ultravioletti, mentre gli altri membri del regno animale hanno mantenuto la capacità di riparare questi danni. L'enzima riparatore sfrutta l'energia della luce visibile blu di lunghezza d'onda compresa tra 300 e 500 nm, che attiva la molecola di fotoliasi e che aumenta l'energia degli elettroni nei suoi atomi. Ciò consente all'enzima di emettere un elettrone che si inserisce nel punto danneggiato del DNA effettuando così la riparazione

(figura 3)^{22,23}. L'enzima viene estratto dal plancton (*Anacystis nidulans*) ed è stato formulato in crema con tecnologia liposomiale che ne consente una facile penetrazione e veicolazione a livello epidermico, una buona concentrazione nel nucleo cellulare, una protezione molto alta con SPF 90 (UVA/UVB > 1/3) e una formulazione fotostabile dopo 3 ore.

La fotoliasi è in grado di ridurre i dimeri di pirimidina fotoindotti del 40-45%, di prevenire la mutazione dei geni coinvolti nell'apoptosi e nella proliferazione cellulare, p53 e Ki67, e consente di ridurre l'insorgenza di SCC a seguito di esposizione agli UVB; permette, quindi, una fotoprotezione attiva, riparando il danno a carico del DNA UV-indotto, e una fotoprotezione passiva, schermando gli UVA e UVB²⁴.

Altra arma di prevenzione è rappresentata dalla **nicotinamide**. Quest'ultima, anche conosciuta come niacinamide, è la forma attiva della vitamina B3, protegge dalla carcinogenesi e dalla immunosoppressione UV-indotta nei topi e dalla foto-immunosoppressione negli uomini. È un precursore del NAD⁺, un coenzima chiave nel metabolismo cellulare e nella produzione di energia ed è il solo substrato per l'enzima di riparazione del DNA.

Nel 2012, lo studio di fase II di Surjana e collaboratori²⁵ ha evidenziato che la nicotinamide alla dose di 500 mg due volte al giorno per 2-4 mesi riduce il rischio di sviluppare il non-melanoma-skin-cancer (NMSC). Recentemente è stato mostrato come la nicotinamide prevenga

???????????????? DI
FILLER E TOSSINA
BOTULINICA NELLA
REGIONE GLABELLARE
PUÒ AVVENIRE NELLA
STESA DISTACCARE I
TRALCI FIBROSI DELLA
RUGA DAI TESSUTI PIÙ
PROFONDI

a livello della cute, con dettagli simili a quelli visti nelle sezioni istologiche, ma senza l'utilizzo della biopsia cutanea³⁰.

La **tomografia a coerenza ottica ad alta risoluzione** (HD-OCT) permette una risoluzione in micrometri sia sul piano trasversale che assiale ed è capace di visualizzare le cellule a una profondità di 570 micrometri³⁰. La prima tecnica permette di ottenere immagini a più alta risoluzione (1,5 vs. 3 micrometri) e una migliore visualizzazione della morfologia cellulare, mentre la seconda consente di ottenere immagini sia sul piano orizzontale che verticale e anche immagini 3D real time a una maggiore profondità (750 vs. 250 micrometri), così da permettere la visualizzazione degli strati più profondi della cute³⁰.

Entrambe le tecniche possono essere utilizzate per immaginare i cambiamenti istologici che caratterizzano la AK e quindi per diagnosticare la malattia e la sua severità. Inoltre, possono identificare la presenza di lesioni subcliniche e monitorare in modo non invasivo gli effetti della terapia sia sulle lesioni cliniche che su quelle subcliniche nel corso del tempo.

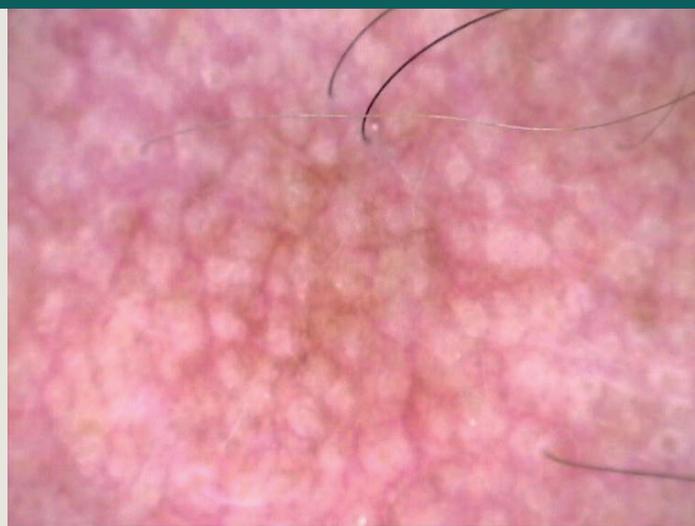


Figura 4 – Alla dermoscopia si evidenzia il tipico “strawberry pattern”.



Figura 5 - Paziente in trattamento con ingenolo mebutato.
A) Prima del trattamento.
B) Al 4° giorno di applicazione sono evidenti gli effetti locali del farmaco quali eritema, gonfiore, presenza di vescicole e croste.
C) Dopo 15 giorni di trattamento, clearance pressochè completa dell'area trattata e scomparsa degli effetti locali.

la perdita di energia cellulare UV-indotta nei cheratinociti umani e come aumenti la capacità di riparazione del DNA danneggiato dalle radiazioni UV (26). Inoltre, è bene sottolineare come la nicotinamide sia ben tollerata e abbia un costo basso ed essendo un integratore alimentare, non è soggetta a tutte le restrizioni a cui è soggetto un farmaco, pertanto risulta di facile utilizzo nella prevenzione del NMSC.

Le recenti tecniche diagnostiche hanno permesso una nuova visione della AK grazie alla visualizzazione in dettaglio dei cambiamenti cellulari e istopatologici che caratterizzano sia le lesioni cliniche che quelle subcliniche, confermando come tale patologia coinvolga tutto il campo di cancerizzazione (vedi il riquadro).

Per cui **il trattamento deve avere come obiettivo la clearance delle lesioni cliniche e subcliniche all'interno dell'intero campo di cancerizzazione.**

Il trattamento indirizzato alla singola lesione si avvale della crioterapia, del laser, dell'elettrocoagulazione, del curettage o dell'escissione chirurgica, quando la lesione appare sospetta e non si è in grado di distinguerla da un SCC. Per il trattamento del campo di cancerizzazione si ricorre invece al diclofenac gel 3%/acido ialuronico, all'imiquimod, al 5-fluorouracile (5-FU) e alla terapia fotodinamica (PDT) (31).

È stato approvato recentemente (nel 2012 dalla FDA americana e successivamente in Europa nel 2014) un nuovo trattamento topico per la AK, l'**ingenolo mebutato gel**, allo 0,015% per il volto e per cuoio capelluto, e allo 0,05% per il tronco e per le estremità³². Questo principio attivo, estere diterpene macrociclico, estratto dalla pianta *Euphorbia peplus*, ha un duplice meccanismo di azione: "diretto" con necrosi cellulare rapida nell'arco di poche ore e "indiretto" (giorni) con azione citotossica mediata da una risposta anticorpale specifica e dall'incremento della risposta T-cellulare. Il gel viene applicato per tre giorni consecutivi per le aree del volto e del cuoio capelluto in un'area pari a 25 cm², mentre a livello del tronco e delle estremità si applica per due giorni consecutivi sempre in un'area di 25 cm²³².

A livello dell'area trattata si possono avere reazioni locali (LSR) di variabile intensità, quali eritema, desquamazione, croste, gonfiore, vescicole ed erosione, che raggiungono il picco al quarto giorno per quanto riguarda l'area del volto e del cuoio capelluto, mentre per il tronco e le estremità raggiungono il picco tra il

quarto e l'ottavo giorno e la guarigione è per lo più completa dopo due settimane nella maggior parte dei casi (figura 5).

Risulta pertanto fondamentale il dialogo medico-paziente, in quanto di fronte alle reazioni locali di maggiore intensità il paziente potrebbe spaventarsi senza completare la terapia. Informare correttamente il paziente su quelle che sono le possibili reazioni locali è fondamentale per l'aderenza e la riuscita del trattamento³³. L'ingenolo mebutato gel risulta efficace, sicuro e ben tollerato dal paziente, grazie alla breve durata di applicazione (2 o 3 giorni consecutivi) e alla ridotta durata delle reazioni locali³⁴.

Negli ultimi anni, inoltre, si è mostrata un'ottima strategia di trattamento per le AK di I e II grado la terapia fotodinamica con luce solare (DL-PDT), rivelatasi più semplice e più tollerata da parte del paziente rispetto alla PDT convenzionale (c-PDT) in tre studi condotti in Scandinavia e in due studi più recenti condotti in Australia e in Europa³⁵⁻³⁹. La DL-PDT sfrutta l'esposizione alla luce solare che si effettua o immediatamente o nei

primi trenta minuti dall'applicazione della crema al 16% MAL (acido metil-amino-levulinico). Il tempo di esposizione alla luce diurna è di circa due ore e, alla fine del trattamento, il paziente rimuove la crema e deve trascorrere il resto della giornata in ambiente chiuso⁴⁰. La DL-PDT è una procedura molto semplificata che migliora la tollerabilità da parte del paziente, grazie alla modifica di due aspetti chiave della PDT convenzionale. Il primo è che la DL-PDT non richiede l'occlusione del fotosensibilizzante (MAL), come richiesto dalla c-PDT. Questo determina la riduzione dell'intensità della sensazione dolorosa riferita dal paziente: a seguito delle tre ore di occlusione con la c-PDT si ha un grande accumulo di PpIX, che determina un'alta concentrazione di ROS, immediatamente dopo l'illuminazione, con conseguente dolore. Invece, con la DL-PDT, l'esposizione alla luce solare inizia entro 30 minuti dall'applicazione del MAL, appena dopo l'inizio della produzione di PpIX, con una costante fotoattivazione di piccole quantità di PpIX, causando, quindi, meno dolore. Il secondo aspetto che differenzia la DL-PDT dalla c-PDT è che l'utilizzo

**????????????? DI
FILLER E TOSSINA
BOTULINICA NELLA
REGIONE GLABELLARE
PUÒ AVVENIRE NELLA
STESA DISTACCARE I
TRALCI FIBROSI DELLA
RUGA DAI TESSUTI PIÙ
PROFONDI**

della luce diurna riduce molto il tempo da trascorrere in ospedale, migliorando quindi la compliance del trattamento ⁴⁰.

La DL-PDT risulta quindi un trattamento ugualmente efficace rispetto alla c-PDT ma più semplificato, grazie all'utilizzo della luce diurna e alla riduzione del tempo

da trascorrere in ospedale e soprattutto risulta più tollerato dal paziente in quanto meno doloroso, per cui si presta in maniera ottimale per il trattamento di quei pazienti o molto sensibili al dolore o con lesioni multiple da trattare. ●

© RIPRODUZIONE RISERVATA

BIBLIOGRAFIA

- Philipp-Dormston WG. Field cancerization: from molecular basis to selective field-directed management of actinic keratosis. *Curr Probl Dermatol* 2015; vol.46: 115-121.
- 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.
- 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. Review.
- Massone C, Cerroni L. The many clinico-pathologic faces of actinic keratosis: an atlas. *Curr Probl Dermatol* 2015; vol.46: 64-69.
- Dodds A, Chia A, Shumack S. Actinic keratosis: rationale and management. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2014 Mar 14.
- Rosen T, Leibold MG. Prevalence and awareness of actinic keratosis: Barriers and opportunities. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68, 1.
- He W, Zhu F, Ma X, et al. Actinic skin damage and mortality--the First National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *PLoS One*. 2011; 6(5).
- Naldi L. et al. 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; 142: 722-6.
- Flohil SC, van der Leest RJ, Dowlatsahi EA, et al. Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in the general population: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol* 2013 Aug; 133(8): 1971-8.
- 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.
- Ackerman AB. Solar keratosis is squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 2003 Sep; 139(9): 1216-7.
- Yantsov VA, Conrad N, Zabawski E, Cockerell CJ. Incipient intraepidermal cutaneous squamous cell carcinoma: a proposal for reclassifying and grading solar (actinic) keratoses. *Semin Cutan Med Surg* 1999 Mar; 18(1): 3-14.
- Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma (actinic keratosis). *J Am Acad Dermatol* 2000; 115: 649-655.
- Berman B, Cockerell CJ. Pathobiology of actinic keratosis: ultraviolet-dependent keratinocyte proliferation. *J Am Acad Dermatol* 2013 Jan; 68(1 Suppl 1).
- Ratushny V, Seykora JT et al. From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Invest* 2012; 122, 2: 464-472.
- Quaedvlieg et al. Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones. *Eur J Dermatol* 2006; 16: 335-339.
- Vilaverde Schmitt J et al. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol* 2012; 87: 425-34.
- Rigel DS, Stein Gold LF. The importance of early diagnosis and treatment of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68, N.1.
- Werner RN, Sammain A, Erdmann R, et al. The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2013; 169(3): 502-18.
- Rigel DS, Stein Gold LF. The importance of early diagnosis and treatment of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol* 2013 Jan; 68
- Jans J, Schul W, Sert YG, et al. Powerful skin cancer protection by a CPD-photolyase transgene. *Curr Biol*. 2005 Jan 26; 15(2): 105-15.
- Liu Z, Wang L, Zhong D. Dynamics and mechanisms of DNA repair by photolyase. *Phys Chem Chem Phys* 2015 Apr 29; 17(18): 11933-49.
- Kneutinger AC(1), Kashiwazaki G, Prill S, et al. Formation and direct repair of UV-induced dimeric DNA pyrimidine lesions. *Photochem Photobiol* 2013 Oct 25.
- Brettel K, Byrdin M. Reaction mechanisms of DNA photolyase. *Curr Opin Struct Biol* 2010 Dec; 20(6): 693-701.
- Surjana D, Halliday GM, Martin AJ, et al. Oral nicotinamide reduces actinic keratoses in phase II double-blinded randomized controlled trials. *J Invest Dermatol* 2012 May; 132(5): 1497-500.
- Surjana D, Halliday GM, Damian DL. Nicotinamide enhances repair of ultraviolet radiation-induced DNA damage in human keratinocytes and ex vivo skin. *Carcinogenesis* 2013 May; 34(5): 1144-9.
- Fargnoli MC et al. Dermoscopy in the diagnosis and management of non-melanoma skin cancers. *Eur J Dermatol* 2012.
- Zalaudek I, Giacomel J, Argenziano G, et al. Dermoscopy of facial nonpigmented actinic keratosis. *Br J Dermatol* 2006 Nov; 155(5): 951-6.
- Di Carlo A, Elia F, Desiderio F, Catricalà C, et al. Can video thermography improve differential diagnosis and therapy between basal cell carcinoma and actinic keratosis? *Dermatol Ther* 2014 Sep-Oct; 27(5): 290-7.
- Malvey J. A new vision of actinic keratosis beyond visible clinical lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015 Jan 29; Suppl 1: 3-8.
- Berman B. et al. What is the role of field-direct therapy in the treatment of actinic keratosis? Part I: Overview and investigational topical agents. *Cutis* 2012; 89: 241-250.
- Leibold MG, et al. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. *N Engl J Med* 2012 march 15.
- Longo C, Neri L, Argenziano G, et al. Management of local skin reactions after the application of ingenol mebutate gel for the treatment of actinic keratosis: four illustrative cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014 Sep 3.
- Augustin M, Tu JH, Knudsen KM, et al. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis: The link between quality of life, treatment satisfaction, and clinical outcomes. *J Am Acad Dermatol* 2015 May; 72(5): 816-21.
- Wiegell SR, Haedersdal M, Philipsen PA, et al. Continuous activation of PpIX by daylight is as effective as and less painful than conventional photodynamic therapy for actinic keratoses; a randomized, controlled, single-blinded study. *Br J Dermatol* 2008; 158: 740-746.
- Wiegell SR, Haedersdal M, Eriksen P, Wulf HC. Photodynamic therapy of actinic keratoses with 8% and 16% methyl aminolevulinate and home-based daylight exposure: a double-blinded randomized clinical trial. *Br J Dermatol* 2009; 160: 1308-1314.
- Wiegell SR, Fabricius S, Stender IM, et al. A randomized, multicentre study of directed daylight exposure times of 1(1/2) vs. 2(1/2) h in daylight-mediated photodynamic therapy with methyl aminolevulinate in patients with multiple thin actinic keratoses of the face and scalp. *Br J Dermatol* 2011; 164: 1083-1090.
- Rubel DM, Spelman L, Murrell DF, et al. Daylight PDT with methyl aminolevulinate cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to conventional PDT in actinic keratosis treatment: a randomised controlled trial. *Br J Dermatol* 2014; 171: 1164-1171.
- Lacour J. Results of 2 randomised, controlled, phase III studies with Daylight-PDT in Australia and Europe. *Euro-PDT 14th Annual Congress; April 4th-5th, 2014; Nice, France*.
- Morton CA, Wulf HC, Szeimies RM, et al. Practical approach to the use of daylight PDT with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: a European consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015 Jan 28.