

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE CHIRURGICHE Ciclo XXXII

Settore Concorsuale: 06/D4

Settore Scientifico disciplinare: MED/35

**Valutazione clinica, dermatoscopica e istologica di cheratosi attiniche non responsive a terapie.**

Presentata da: Carlotta Baraldi

Coordinatore Dottorato

Prof.ssa Annalisa Patrizi

Supervisore

Prof.ssa Emi Dika

Esame finale anno 2020

Legenda.....	3
Introduzione .....	3
Cheratosi attinica .....	5
Epidemiologia e decorso.....	5
Fattori di rischio.....	5
Epidemiologia.....	6
Decorso e prognosi .....	7
Eziopatogenesi.....	8
Diagnosi clinica e strumentale.....	9
Campo di cancerizzazione .....	9
Criteri diagnostici.....	10
Dermatoscopia .....	11
Microscopia confocale.....	14
Istologia .....	16
Terapia .....	24
Trattamento farmacologico.....	24
Terapie fisiche.....	26
Modalità di applicazione delle terapie per le CA.....	29
Raccomandazioni per il trattamento delle CA.....	30
Materiali e metodi.....	31
Criteri di inclusione.....	31
Criteri di esclusione .....	31
Disegno dello studio .....	31
Risultati .....	33
Conclusioni .....	33
Tabelle.....	36
Tabella 1 Caratteristiche cliniche.....	36
Tabella 2 Riassunto caratteristiche cliniche.....	40
Tabella 3 Aspetti istologici .....	40
Tabella 4 Riassunto caratteristiche istologiche.....	45
Tabella 5 Caratteristiche dermatoscopiche .....	46
Tabella 6 Confronto grado istologico/grado dermatoscopico.....	46
Bibliografia .....	47

## Legenda

VDS	Videodermatoscopia
CA	Cheratosi attinica
SCC	<i>Squamous cell carcinoma</i> - Carcinoma squamocellulare
UO	Unità Operativa
CTC	Centro Tumori Cutanei
CRF	Scheda Raccolta Dati
AC	Cheilite attinica
RCM	Reflectance Confocal Microscopy

## Introduzione

Le cheratosi attiniche (CA), conosciute anche come cheratosi solari o neoplasie intraepidermiche cheratinocitarie, sono le neoplasie ad origine dai cheratinociti più comuni. Sebbene le CA siano state storicamente definite "precancerose" o "pre maligne", studi istopatologici e molecolari più recenti supportano la loro attuale classificazione come prima fase del carcinoma a cellule squamose (SCC) in situ. Una volta sviluppate, le CA possono seguire uno dei tre diversi percorsi: regressione, persistenza o progressione verso SCC in situ o invasivo sebbene il rischio reale di una singola CA di progredire verso SCC non sia chiaro, le stime variano da un minimo di 0,1% ad un massimo del 20%. Vari studi in letteratura hanno considerato l'aspetto clinico e istologico CA in particolare delle cheratosi attiniche associate a carcinoma a cellule squamose, ma nessun autore ha mai studiato le caratteristiche cliniche, dermoscopiche e istologiche delle CA non responsive a trattamenti specifici (CA-non responder).

L'obiettivo primario nel nostro studio è valutare le caratteristiche istologiche di CA (singole o su un campo di cancerizzazione) che nel periodo tra il 01/11/2016 e il 31/10/2018 siano state diagnosticate come CA "non responder" in quanto non responsive ad almeno due trattamenti specifici quali crioterapia, Ingenolo Mebutato, imiquimod, PDT, diclofenac 3%, 5 fluoruracile.

Gli obiettivi secondari sono evidenziare le caratteristiche cliniche delle CA non-responder a due o più terapie; evidenziare l'aspetto della videodermatoscopia delle CA non-responder a due o più terapie. Altro obiettivo secondario è stato quello di valutare se ogni singola CA non responder a due o più di due terapie possieda delle caratteristiche istologiche di progressione verso SCC indipendentemente dalle terapie effettuate.

Verranno inoltre valutati i dati clinico-demografici dei pazienti affetti da CA non responder a partire dalle cartelle cliniche dei pazienti (sesso del paziente, età alla diagnosi, fototipo, familiarità per neoplasie dermatologiche, eventuali malattie concomitanti, terapie concomitanti); la sede e le dimensioni dei CA alla diagnosi, il tipo terapia eseguita per la CA.

## **Cheratosi attinica**

La CA è una lesione cutanea di origine epiteliale che solitamente insorge in aree cutanee fotoesposte in persone di fototipo I e II secondo la classificazione di Fitzpatrick (che si basa sul colore cutaneo e sulla risposta della cute alle radiazioni UV) <sup>1,2,3</sup>. Secondo gli studi più recenti la CA rappresenta la fase iniziale del SCC; la CA è infatti considerata la manifestazione clinica iniziale di un continuum di malattia a carico della cute danneggiata dal sole che può progredire in un SCC invasivo. Gli aspetti istologici della CA sono, infatti, simili a quelli osservati nel SCC invasivo, entrambe le lesioni mostrano cheratinociti atipici, pleiomorfismo nucleare e alterazioni nella maturazione dei cheratinociti <sup>4,5</sup>. Le ultime pubblicazioni evidenziano come la maggior parte dei SCC originino da CA; a rafforzare questa teoria si è osservata la presenza di una CA concomitante o addirittura contigua ad un SCC con una frequenza che varia dal 65% al 97% <sup>6</sup>. La CA rappresenta, quindi, un rischio per l'insorgenza di un carcinoma squamocellulare, un tumore invasivo con potenziale metastatico. La sopravvivenza a 5 anni di persone affette da SCC con metastasi risulta essere del 25-50% <sup>7</sup>.

Altri fattori di rischio per l'insorgenza del carcinoma a cellule squamose oltre all'esposizione ai raggi UV sono l'esposizione a radiazioni ionizzanti, a l'arsenico o ad altre sostanze chimiche industriali.

## **Epidemiologia e decorso**

Le CA sono estremamente frequenti, esse non sono solo precursori dei carcinomi a cellule squamose, bensì anche fattori di rischio di insorgenza di carcinomi a cellule basali ed epidermoidi. La loro insorgenza è secondaria all'esposizione solare cronica in soggetti con fototipo I-II.

### ***Fattori di rischio***

L'esposizione cronica ai raggi UV è il più importante fattore di rischio per lo sviluppo della CA ed è per questo che solitamente le lesioni si localizzano in sedi anatomiche fotoesposte come il cuoio capelluto, il volto, e il dorso della mano <sup>8-10</sup>. I soggetti di carnagione chiara (I-II secondo la classificazione di Fitzpatrick) sono i soggetti più a rischio per lo sviluppo delle CA poiché, a seguito della riduzione della melanina e dei conseguenti meccanismi di protezione, presentano più precocemente i danni del fotoinvecchiamento. Uno studio australiano ha stimato che il rischio relativo per gli individui con la pelle chiara era di circa 14 volte più alto rispetto a quelli con la pelle olivastria, mentre il rischio relativo scendeva a 6,5 volte per i soggetti con un fototipo intermedio <sup>11</sup>. Un altro fattore di rischio per lo sviluppo

delle CA è rappresentato dall'immunosoppressione cronica; approssimativamente nel 40% di questi soggetti si ha lo sviluppo di un SCC invasivo nel corso della vita, mentre negli immunocompetenti l'incidenza è approssimativamente del 10% (6-16%)<sup>12,13</sup>. Studi in letteratura rivelano come i pazienti sottoposti a trapianto d'organo abbiano un aumentato rischio sia di insorgenza di CA sia di evoluzione verso le forme maligne e invasive<sup>14</sup>. Vari lavori riportano i principali fattori di rischio collegati alla CA nei Paesi europei: Hensen et al. hanno evidenziato, attraverso uno studio con 331 casi e 338 controlli, che i principali fattori di rischio sono l'età, il genere maschile, la storia di precedenti tumori della pelle, un fototipo chiaro e l'esposizione occupazionale al sole oltre che l'esposizione solare ricreazionale, lo scarso utilizzo di creme solari, pregresse ustioni solari prima dei 20 anni e una storia familiare di tumori della pelle<sup>15</sup>. Il lavoro di Traianou nel 2012 ha invece evidenziato il ruolo del colore dei capelli e degli occhi, oltre che del fototipo e dell'esposizione a farmaci<sup>16</sup>.

Altri fattori di rischio collegati alla formazione delle CA includono fattori genetici che determinano una sensibilità costituzionale ai raggi solari, quali cute chiara ed efelidi, capelli rossi ed occhi azzurri; alcune genodermatosi come l'albinismo oculocutaneo e lo xeroderma pigmentoso, che sono associati all'insorgenza della cheratosi attinica in giovane età, e una storia di esposizione all'arsenico<sup>17,18</sup>.

### ***Epidemiologia***

La CA è la più frequente lesione neoplastica cutanea in stadio iniziale e la sua prevalenza è variabile, in particolare nella popolazione di razza bianca<sup>3</sup>. Globalmente la prevalenza della CA è compresa tra l'11% e il 25% della popolazione generale, con picchi fino al 60% in paesi come l'Australia, dove popolazioni di carnagione molto chiara vivono in latitudini ad elevata incidenza solare<sup>11,19-21</sup> e prevalenze molto basse, comprese tra 0,2% e 0,7%, in Giappone<sup>22</sup>. Tali dati dimostrano come l'incidenza della patologia sia strettamente collegata alla combinazione fototipo cutaneo/ latitudine. Il rischio di sviluppare una CA aumenta con l'età. Nella fascia compresa tra i 60 ed i 69 anni circa l'83% degli uomini ed il 64% delle donne presentano almeno una lesione. Per quanto riguarda la popolazione italiana, in uno studio epidemiologico del 2004, in un campione di 12483 persone con età superiore ai 45 anni di entrambi i sessi sono stati rilevati tassi di prevalenza della CA inferiori rispetto a quelli riportati nella letteratura internazionale. È stata inoltre osservata una netta correlazione con l'età, il fototipo ed il tempo di esposizione al sole; la prevalenza della CA è risultata maggiore negli uomini, è risultata aumentare con l'età e con fototipo basso<sup>23</sup>.

Come osservato nello studio italiano, anche studi internazionali riportano come gli uomini siano più soggetti a sviluppare CA rispetto alle donne, dato spiegabile con la maggiore frequenza dello svolgimento di attività occupazionali all'aperto<sup>24</sup>.

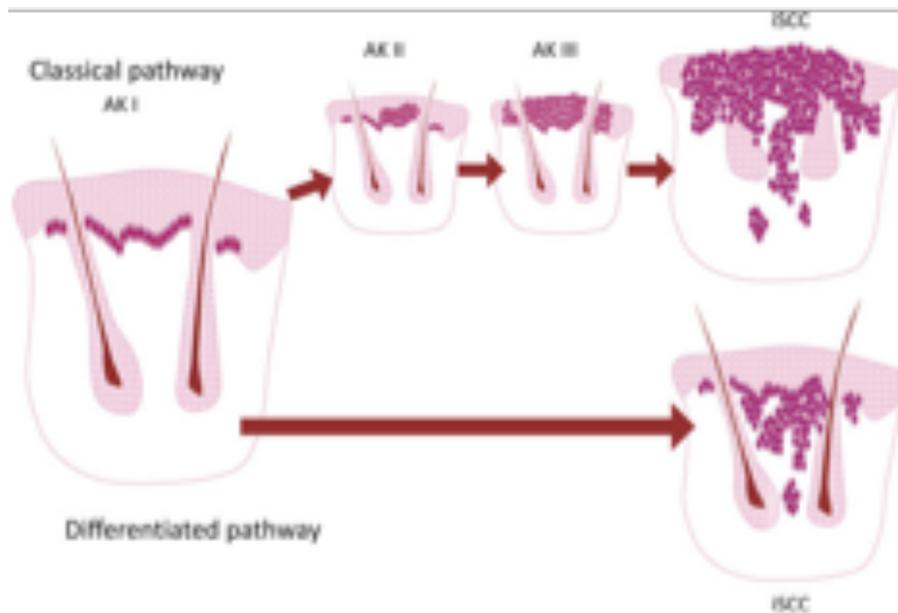
### ***Decorso e prognosi***

Il decorso delle CA è variabile, esse infatti possono rimanere stabili, andare incontro a risoluzione spontanea o progredire in un SCC invasivo; la probabilità che ogni singola lesione evolva in uno stadio invasivo di SCC viene considerata intorno al 10%<sup>25</sup>. Vengono descritte due vie differenti di progressione da CA a SCC. La “via classica” prevede la presenza di cheratinociti atipici nel terzo inferiore dell'epidermide che evolvono per interessare i due terzi inferiori e successivamente lo spessore completo dell'epidermide prima di diventare un SCC invasivo. Questa progressione è simile a quella della neoplasia cervicale intraepiteliale associata al papilloma virus<sup>5</sup>. La “via differente”, solitamente più aggressiva di quella classica, viene descritta nel 2017 da Fernandez Figueras; nella trasformazione da CA a SCC non si rileva la presenza di cheratinociti atipici a tutto spessore nell'epidermide, ma solo nello strato basale dell'epidermide; l'SCC origina direttamente dalle cellule atipiche dello strato basale che invadono i follicoli piliferi e gli acrosiringi<sup>26</sup>, senza il coinvolgimento dei due strati più superficiali dell'epidermide.

Vari studi in letteratura riportano dati simili sul rischio di progressione da CA a SCC; in una revisione del 2000 Glogau considera il rischio di progressione del 10% in media<sup>27</sup>; Callen nel 1997 riportava già un rischio di progressione annua di ogni singola lesione verso SCC compresa tra 0,025% e il 20%<sup>28</sup>. Più recentemente, la revisione di Rossi riporta che circa il 10% (6-16%) dei pazienti con CA svilupperà nel corso della vita un SCC invasivo (40% nel caso dei soggetti immunocompromessi)<sup>1</sup>. Ulteriori studi evidenziano come il rischio di progressione aumenti con il numero di lesioni; il rischio va dall'1%, in caso di numero di lesioni inferiore o uguale a 5, fino al 20% in presenza di più di 20 lesioni<sup>20</sup>. Tuttavia, la progressione è fortemente influenzata da fattori di rischio, quali l'età, il sesso, l'area geografica (elevata altitudine e bassa latitudine) e le attività occupazionali all'aria aperta che incidono sulla dose cumulativa di raggi UV e sulla probabilità di scottature solari (particolarmente importanti dal punto di vista eziopatogenetico se occorresse in età giovanile)<sup>29</sup>. In fine è stato stimato che la probabilità di una singola CA di evolvere in un SCC invasivo sia dello 0,085% per lesione per anno con un “continuum” progressivo di alterazioni patologiche che ne rende impossibile predire la fase evolutiva<sup>30</sup>. Sebbene non sia possibile prevedere in modo affidabile quali CA progrediranno in SCC, i segni clinici della progressione includono indurimento, infiammazione, dimensioni > 1 cm di diametro, crescita rapida,

sanguinamento, eritema e ulcerazione della lesione. Poiché non esiste una diagnosi differenziale clinica precisa tra CA e SCC invasivo, sono in genere le lesioni con queste caratteristiche a dare l'indicazione alla biopsia<sup>31</sup>.

Fig.1 Via di progressione da CA a SCC<sup>26</sup>



## Eziopatogenesi

Il ruolo eziopatogenetico dei raggi UV nell'induzione e nella progressione delle CA è stato ampiamente dimostrato sia con modelli sperimentali che con studi epidemiologici<sup>8-10</sup>.

Le radiazioni ultraviolette provocano infatti danni a vari livelli nei sistemi che regolano la crescita cellulare e la differenziazione cheratinocitaria. Le radiazioni UV presentano 3 diversi tipi di spettro basati sulla diversa lunghezza d'onda: UVA (320-420 nm), UVB (280-320 nm) e UVC (100-280 nm). I primi danneggiano indirettamente il DNA cellulare attraverso la produzione di specie reattive dell'ossigeno che creano, a loro volta, danni ossidativi agli acidi nucleici, alle membrane lipidiche ed alle proteine<sup>32,33</sup>. In particolare, gli effetti mutageni dei raggi UVA sembrano derivare dall'ossidazione dei residui di guanina del DNA, che porta alla formazione di addotti di 8-idrossiguanina e alla sostituzione di una guanina con una timina<sup>34,35</sup>. Diversamente dai raggi UVA, l'alta energia dei raggi UVB provoca un danno diretto al DNA, attraverso la formazione di dimeri di pirimidina ciclobutano e nella transizione di basi da C a T o da CC a TT nel DNA dei cheratinociti<sup>36,37</sup>. Questo tipo di danno determina l'induzione del

gene della proteina p53, situato sul cromosoma 17p13, che codifica per un fattore trascrizionale<sup>38</sup>. In assenza di appropriati meccanismi di riparazione queste mutazioni rappresentano l'inizio delle alterazioni a livello dei cheratinociti, con possibilità di progressione verso la CA. Le mutazioni della proteina p53 sono le più comuni anomalie genetiche riscontrate nelle neoplasie dell'uomo esse sono state identificate nel 69% dei SCC e nel 53% delle CA. La maggioranza di queste mutazioni sono caratteristiche di un danno UV-correlato e non si ritrovano in altri tipi di tumori.

La funzione di p53 è quella di indurre l'espressione di varie proteine che regolano il ciclo cellulare e che possono indurre apoptosi. Nell'epidermide la produzione di p53 risulta essere UV-inducibile e la sua attivazione porta all'arresto del ciclo cellulare in fase G1, permettendo, in caso di accumulo di poche mutazioni, la riparazione del danno al DNA. Nel caso in cui il danno sia tale da non poter essere riparato, le cellule sono eliminate attraverso l'apoptosi p53-indotta. I risultati dell'esposizione cronica ai raggi UV comportano un accumulo istologicamente rilevabile di "patch" di cheratinociti esprimenti proteina p53 mutata nei campioni cutanei, definiti come proliferazioni clonali di cheratinociti con espressione nucleare di p53 mutato elevata<sup>39,40</sup>. Queste proliferazioni clonali sono in grado di progredire a cheratosi attinica (AK)<sup>41</sup>e, infine, a SCC<sup>42</sup>.

Sebbene molti fattori influenzino l'evoluzione di queste cellule precancerose a carcinomi cutanei invasivi, questi cheratinociti esprimenti p53 mutato sono un prerequisito essenziale per lo sviluppo di SCC<sup>43,44</sup>.

## **Diagnosi clinica e strumentale**

### ***Campo di cancerizzazione***

La CA può comparire come lesione singola o, più frequentemente, come coesistenza di lesioni cliniche e subcliniche in aree fotoesposte risultando in quello che è stato definito "campo di cancerizzazione". Il concetto di "campo di cancerizzazione" è stato introdotto per la prima volta da Slaughter nel 1953 per spiegare lo sviluppo di neoplasie primitive multiple in un'area di cellule geneticamente alterate e l'elevato tasso di recidive locali dopo terapia<sup>45</sup>. Slaughter osservò che, in pazienti affetti da SCC del cavo orale la mucosa perilesionale presentava alterazioni istologiche subcliniche tipiche di una precancerosi ed ipotizzò che l'intera cavità orale avesse subito il danno mutageno, indotto in questo caso del fumo di sigaretta. Lo stesso concetto è valido anche nella cute foto-danneggiata e, con l'accumularsi di danno UV-mediato, la cute assume le principali alterazioni macroscopiche legate al fotoinvecchiamento quali pecilodermia, discromie, teleangectasie ed elastosi solare. In questo contesto si possono sviluppare lesioni come CA e SCC invasivi. Il campo di cancerizzazione si sviluppa, quindi, nel momento in cui le

radiazioni ultraviolette causano mutazioni pro-oncogene nell'intera area di cute esposta. Con metodiche biochimiche, immunoistochimiche e genetiche sono stati evidenziati campi di diametro >7 cm solitamente non rivelabili con le tecniche diagnostiche tradizionali. Un'importante conseguenza clinica risiede nel fatto che i campi spesso permangono dopo l'intervento chirurgico sul tumore primario e possono portare a nuovi nuclei cancerosi, definiti come "secondi tumori primari" o "recidiva locale" a seconda della localizzazione e dell'intervallo di tempo trascorso. In conclusione, lo sviluppo di un campo preneoplastico in espansione sembra essere un passo critico nella cancerogenesi epiteliale con importanti conseguenze cliniche. La diagnosi e il trattamento delle CA non dovrebbe pertanto limitarsi alla singola lesione, ma estendersi anche al campo da cui si è sviluppato e nel quale possono già essere attive alterazioni genetiche ed una iniziale graduale sostituzione delle cellule normali<sup>46</sup>.

### ***Criteri diagnostici***

La diagnosi di CA si basa sulla presenza di aspetti clinici tipici quali la presenza di una chiazza o placca su base eritematosa, provvista o meno di squame cheratosiche<sup>47</sup>. L'accuratezza della diagnosi clinica varia dal 74 al 94%, la conferma istologica risulta comunque necessaria quando clinicamente vi è il sospetto di un SCC<sup>48-50</sup>. Il diametro della singola CA può variare da pochi millimetri a due o più centimetri; spesso sono presenti lesioni multiple nel contesto del campo di cancerizzazione. Si possono sviluppare anche formazioni a forma di cilindro (corno cutaneo), irregolare, di colorito giallastro o giallo-brunastro. La cute perilesionale generalmente mostra segni di danno solare cronico quali pecilodermia, discromie e teleangectasie<sup>51</sup>. Le lesioni si manifestano prevalentemente nelle aree foto-esposte: più dell'80% delle CA si localizza infatti sulla testa, sul volto e agli arti superiori (soprattutto sul dorso delle mani)<sup>2</sup>. La CA si presenta spesso in modo asintomatico, ma può essere sintomatica con prurito, senso di bruciore o dolore<sup>52</sup> (Fig.2-3).

Per valutare la severità della singola lesione viene utilizzata una classificazione clinica articolata su tre gradi<sup>53</sup>:

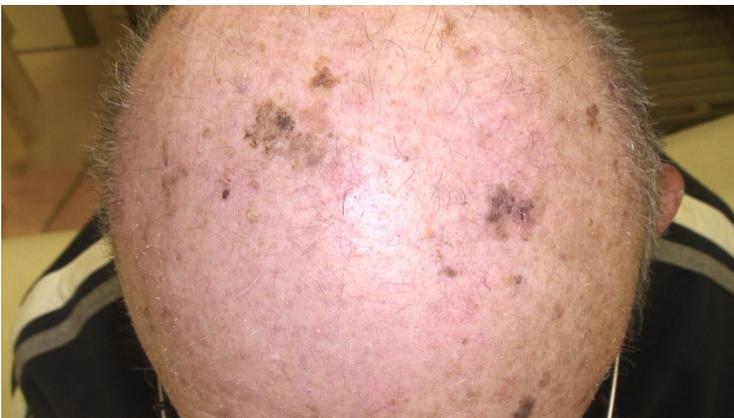
- Grado I: lieve (lievemente palpabile, si vede con difficoltà);
- Grado II: moderata (moderatamente spessa, si vede e si palpa facilmente);
- Grado III: severa (molto spessa o ipercheratosica).

Una variante di CA a livello delle labbra è la cheilite attinica (Actinic Cheilitis, AC). È più comune nei soggetti di cute chiara, con storia di esposizioni solari intense e prolungate. Solitamente si osserva intorno ai 50 anni di età. Clinicamente si presenta con una scarsa definizione tra il bordo cutaneo e quello rosso delle labbra per la comparsa di elementi biancastri, irregolari, di estensione variabile. Può assumere i

caratteri di una papula bianca atrofica o una placca che di solito diventa fissa, erosa o ulcerata. Il fumo ed il contatto con il calore delle sigarette o della pipa possono costituire fattori promuoventi in soggetti predisposti. Uno studio ha dimostrato che l'SCC coesiste con AC nel 17% dei casi<sup>54</sup>.

A tutt'oggi non esistono linee guida per la diagnosi differenziale clinica tra CA e SCC invasivo. L'aumento dello spessore delle lesioni e dell'infiammazione sono state suggerite come indicatori di progressione maligna da CA a SCC<sup>55</sup>. In una recente revisione della letteratura sono stati proposti altri criteri clinici per individuare CA con un aumentato rischio di progressione verso SCC invasivo: aumento dello spessore, sanguinamento, ulcerazione, aumento del diametro e eritema<sup>31</sup>.

Fig.2-3 Aspetti clinici di cheratosi attiniche del volto e cuoio capelluto



### ***Dermatoscopia***

La dermatoscopia (o dermoscopia o epiluminescenza) è una tecnica non invasiva che permette la visualizzazione di colori e strutture di superficie della cute correlabili a criteri istologici non apprezzabili

ad occhio nudo; questa metodica è adatta ad osservare una lesione cutanea riducendo la necessità di procedure diagnostiche invasive.

Come detto in precedenza, l'accuratezza diagnostica per la diagnosi clinica delle CA varia tra il 74 e il 94%, l'utilizzo della dermatoscopia nella diagnosi di CA migliora la diagnosi del 19.74 odd ratio e la diagnosi dermatoscopica e istologica hanno una concordanza di 0.917<sup>56</sup>.

Alla classificazione clinica di Olsen corrisponde una correlazione dermoscopica piuttosto fedele studiata inizialmente da Zalaudek *et al* su 41 casi di CA non pigmentate del volto selezionati fra America, Australia, Austria e Italia <sup>57</sup>.

L'aspetto dermoscopico caratteristico della CA non pigmentate è rappresentato da un background eritematoso composto da grossi vasi non anastomizzati localizzati in prossimità dei follicoli piliferi, associato a prominenti sbocchi follicolari circondati da alone biancastro. Nella CA del volto e nella forma ipercheratotica i plugs giallastri di cheratina all'interno dei follicoli piliferi hanno aspetto targetoide (a bersaglio). L'identificazione del pattern vascolare delle CA non pigmentate risulta fondamentale per la diagnosi differenziale tra CA non pigmentate e numerosi tumori cutanei maligni e benigni. In dermatoscopia i vasi non anastomizzati delle CA devono infatti essere differenziati da quelli irregolari, glomerulari e capillariformi degli SCC e dalle teleangectasie arborizzate dei carcinomi a cellule basali<sup>58</sup>. In molti casi la componente vascolare della CA deve essere distinta dalle strutture vascolari ramificate, di colorito rosato tipiche della cute danneggiata dal sole.

Quando l'aspetto principale della CA è l'ipercheratosi, la dermatoscopia mostra un pattern aspecifico, caratterizzato principalmente da un'area giallastra che impedisce la visualizzazione delle strutture circostanti<sup>59</sup>.

L'individuazione di queste caratteristiche dermoscopiche permette di classificare dal punto di vista le CA in tre gradi (Fig.4):

- *il grado 1 pseudonetwork rosso con squame biancastre;*
- *il grado 2 lesione con sfondo eritematoso associato a dilatazioni degli infundiboli follicolari bianco-giallastri, cheratotici (pattern a fragola);*
- *grado 3 lesione con dilatazioni degli osti follicolari riempiti da tappi di cheratina su uno sfondo ipercheratosico di colore bianco-giallo.*

Differenti sono gli aspetti dermoscopic delle CA pigmentata; in questo caso possiamo osservare strutture globulari di colorito variabile dal grigio al nerastro attorno ai follicoli piliferi, che istologicamente corrispondono a melanofagi del derma superficiale. La diagnosi differenziale più importante risulta essere tra la CA pigmentata e il melanoma maligno. Dermoscopicamente il melanoma maligno presenta sbocchi follicolari asimmetrici e iperpigmentati, assenti nella CA pigmentata, inoltre i globuli scuri della cheratosi hanno una forma più regolare e una distribuzione più simmetrica rispetto a quelli presenti nel melanoma. Altre lesioni come il carcinoma a cellule basali pigmentato e la lentigo solare del volto possono essere messi in diagnosi differenziale clinica con la CA pigmentata. Le caratteristiche dermoscopic peculiari del carcinoma a cellule basali pigmentato sono tipiche e sono rappresentate da aree fogliiformi grigio-nerastre o bruno-grigiastre, usualmente localizzate alla periferia della neoformazione. La lentigo solare, invece, mostra uno pseudonetwork delicato di colore marrone chiaro associato ad una pigmentazione regolare e diffusa<sup>60</sup>.

La cheratosi seborroica ha un aspetto dermoscopic con pseudonetwork regolarmente pigmentato, con striature regolari, aree opache e pseudocisti cornee.

Quando sia i criteri diagnostici clinici che quelli dermoscopic non sono esaustivi, è necessario ricorrere alla diagnosi istologica.

Fig.4 Gradi dermoscopic delle CA: a) grado 1 pseudonetwork rosso con squame biancastre; b) grado 2 lesione con sfondo eritematoso associato a dilatazioni degli infundiboli follicolari bianco-giallastri cheratotici (pattern a fragola); c) grado 3 lesioni con dilatazioni degli osti follicolari riempiti da tappi di cheratina su uno sfondo ipercheratosico di colore bianco-giallo.



## ***Microscopia confocale***

La microscopia confocale (Reflectance Confocal Microscopy - RCM) è una tecnica non invasiva che permette la visualizzazione di strutture cellulari e subcellulari della cute in vivo.

L'invenzione del microscopio confocale è attribuita a Marvin Minsky, il padre dell'intelligenza artificiale, che realizzò il primo microscopio nel 1957, mosso dal desiderio di osservare eventi biologici in vivo, in particolare le complesse connessioni tridimensionali delle reti neurali del cervello umano. Tuttavia i primi risultati rilevanti si ebbero nel 1969 con l'introduzione di un fascio laser in grado di fornire la potenza luminosa necessaria per un corretto funzionamento dello strumento.

Illuminando un campione ed osservandolo, Minsky si rese conto di alcuni processi fisici che insieme limitavano la nitidezza dell'immagine osservata. I microscopi ottici tradizionali presentavano, infatti, un notevole problema tecnico: una grande regione del campione veniva illuminata e i contributi relativi alla radiazione diffusa, provenienti dai piani "fuori fuoco", andavano a sovrapporsi alla luce proveniente dalla sezione completamente "a fuoco" che si voleva osservare e rendevano l'immagine finale poco nitida e distinta. Minsky risolse il problema facendo passare la luce che illuminava il campione attraverso una piccola apertura (tecnica chiamata confocale) che la focalizzava su un unico punto del campione posizionato alla distanza desiderata. Capì inoltre che illuminando tutto il campione la luce diffonde in esso e disturba l'immagine del piano a fuoco anche con l'adozione del confocale. Per risolvere questo problema gli bastò illuminare solo piccole aree del campione ed effettuare una scansione. In particolare il punto di illuminazione attraversa un sistema di specchi oscillanti e viene spostato attraverso tutto il campo visivo dell'obbiettivo, così da effettuare una scansione completa di tutto il piano focale, una scansione punto a punto. La scansione punto per punto può essere fatta attraverso tecniche diverse: a disco rotante (Nipkow disk), Programmable Array Microscopes (PAM), e Laser (CLSM). Inoltre, spostando il campione lungo l'asse verticale z, dopo ogni scansione, è possibile eseguire una serie di scansioni successive corrispondenti a piani focali via via più profondi all'interno del campione. Si parla di Sezioni Ottiche. Le informazioni così raccolte, costituite da una successione di immagini di piani focali adiacenti, permettono attraverso opportuni algoritmi di proiezione tridimensionale, di ricostruire il volume osservato da una qualsiasi angolazione visiva.

Il microscopio confocale si è affermato negli ultimi anni come una potente tecnologia in grado di migliorare la tradizionale microscopia ottica, permettendo nuove indagini in differenti ambiti scientifici che spaziano dalla biologia cellulare alla fisica dei materiali. L'interesse per questo strumento deriva dal fatto che, nonostante le numerose analogie con un microscopio ottico tradizionale, può diventare un microscopio ottico ad alta risoluzione (in trasmissione, in riflessione o in fluorescenza), permettendo così di migliorare il potere risolutivo tipico di un microscopio ottico tradizionale, di ottenere un notevole aumento della profondità di campo e di realizzare ricostruzioni tridimensionali del campione mediante l'utilizzo di opportuni programmi per l'elaborazione dell'immagine.

A differenza dei preparati istologici, che permettono di osservare le sezioni verticali dei tessuti, RCM ottiene (en face) sezioni ottiche orizzontali in scala di grigi. Una fotocamera digitale (Viva Cam, Lucid Inc., Roch-estere, N.Y., USA), collegata al computer RCM, ottiene immagini dermoscopiche che possono poi essere direttamente correlate alla valutazione RCM e guidano l'individuazione delle aree sospette all'interno della lesione<sup>61</sup>.

Una singola immagine consente di valutare in vivo la zona di 500 x 500 mm e scansioni delle immagini al microscopio composite fino a 8 x 8 mm. RCM è stata utilizzata per la valutazione di una varietà di malattie della cute infiammatorie e neoplastiche; recentemente, è stata studiata l'applicabilità clinica di questo metodo per la valutazione di CA<sup>62-64</sup>. È stato ipotizzato che le alterazioni iniziali dell'epidermide e le atipie cellulari possano essere visualizzati con RCM prima di diventare clinicamente visibili. Pertanto RCM può essere utile per la valutazione del campo di cancerizzazione e il rilevamento di CA subclinica. Inoltre, le lesioni possono essere esaminate in vivo e ripetutamente nel tempo, permettendo un'analisi non invasiva degli effetti del trattamento delle CA.

Le principali caratteristiche delle CA osservate tramite la RMC sono la distruzione dello strato corneo e il disarrangiamento dell'architettura e del pleomorfismo cellulare a livello dello strato spinoso e granuloso<sup>63,65</sup>.

In un recente studio Zalaudek et al. evidenziano una correlazione tra gli aspetti osservati tramite la RMC e gli aspetti istologici. Le CA di grado I mostrano a livello dello strato spinoso l'alternanza tra alterazione della normale struttura dell'epidermide a tipo "honeycombed" e cute normale con normale pattern a tipo "honeycombs". Nelle CA di grado II le atipie dei cheratinociti sono molto più marcate e diffuse interessando lo strato spinoso e granuloso. Le CA grado III sono caratterizzate da un pattern "a

honeycombs” marcatamente atipico con aree di distruzione della normale struttura dell’epidermide. Cheratinociti pleomorfi e alterazioni tra gli spazi intercellulari sono inoltre osservati<sup>66</sup>.

### ***Istologia***

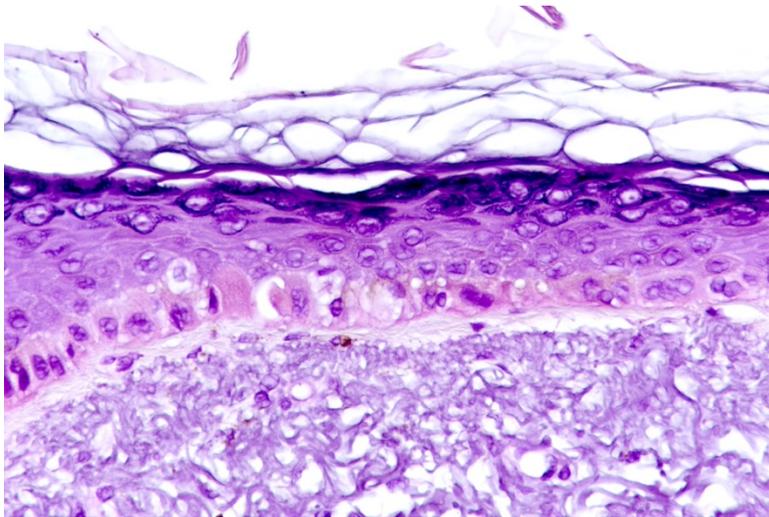
Dal punto di vista istologico, la CA è caratterizzata dalla presenza di cheratinociti atipici a livello dell’epidermide. I cheratinociti appaiono pleomorfi con dimensioni aumentate, nuclei irregolari e ipercromatici e spesso con nucleolo prominente. L’attività mitotica dell’epidermide risulta aumentata<sup>4</sup>. Altre caratteristiche istologiche delle CA descritte da Rowert-Huber et al sono le seguenti: focale paracheratosi, con scomparsa del sottostante strato granuloso alternato a ipercheratosi; perdita della polarità; piccoli “buds” rotondi a livello dello strato basale che si protraggono a livello del derma papillare e variabile ispessimento dell’epidermide con formazione di creste irregolari. Più raramente l’epidermide è assottigliata<sup>38</sup>. Gli acrosiringi non sono interessati dalla displasia creando una colonna di ortocheratosi a livello dello strato corneo. Le creste epidermiche interpapillari sono ridotte in numero e dimensioni. Le cellule squamose neoplastiche possono rimanere limitate agli strati più profondi dell’epidermide, oppure possono occupare e sostituire l’intero corpo malpighiano. Ai lati della lesione l’epidermide non mostra la presenza di creste interpapillari ed è spesso sede di lentigo solari e di quadri di iperplasia melanocitaria, talora con caratteri di atipia. Nel derma sottostante la lesione frequenti sono i segni di elastosi solare associati a flogosi cronica perivascolare costituita principalmente da linfociti e plasmacellule soprattutto nelle lesioni del cuoio capelluto, delle labbra e nelle lesioni ulcerate.

In qualunque momento della sua storia naturale la neoplasia può superare la membrana basale ed evolvere in un SCC invasivo.

È stata proposta una scala di classificazione istologica che, sebbene non trovi un generale consenso, è riportata nelle Linee Guida Europee per il Trattamento delle Cheratosi Attiniche. Il principale determinante istologico è l’estensione dei cheratinociti atipici, e la singola lesione viene classificata come segue<sup>47</sup>

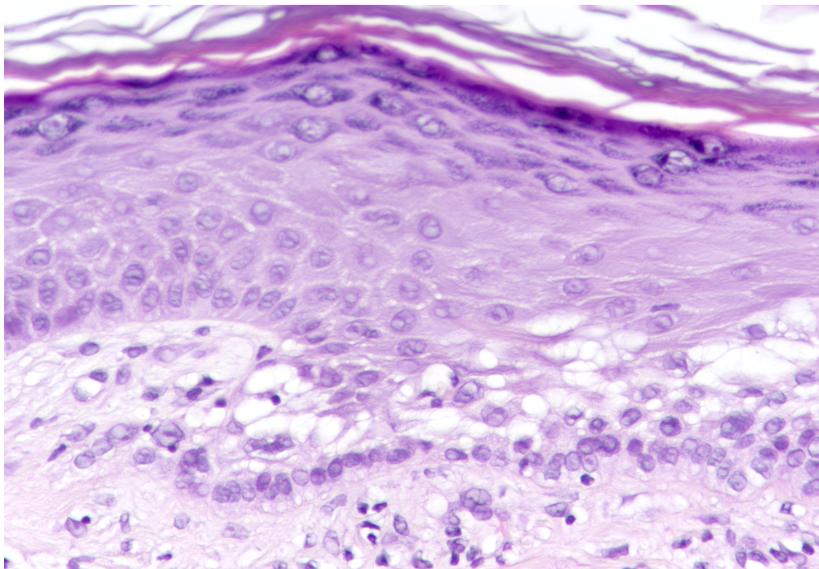
- Early in situ SCC, CA I, corrisponde alla presenza di cheratinociti atipici nel livello basale e soprabasale (il terzo inferiore) dell’epidermide (Fig.5)

Fig.5 Aspetti istologici di CA di tipo I:



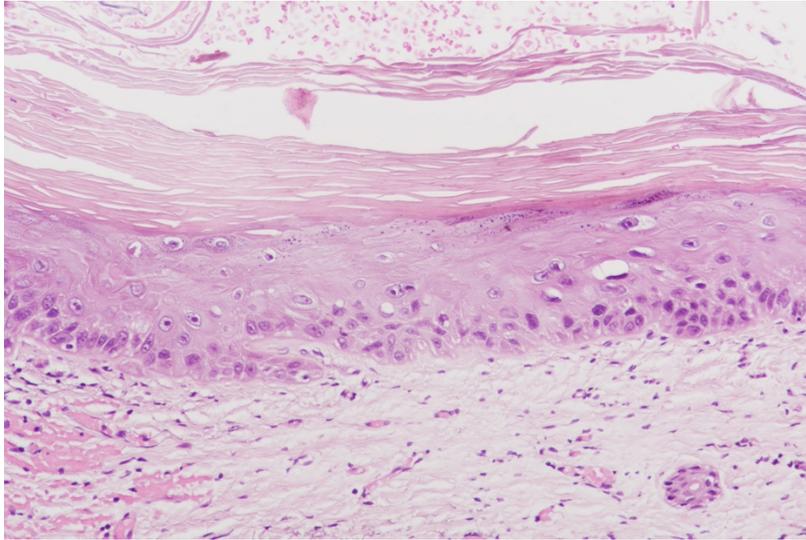
- Early in situ SCC, Type AK II, corrisponde alla presenza di cheratinociti atipici nei due terzi inferiori dell'epidermide (Fig.6);

Fig.6 Aspetti istologici di CA di tipo II



- In situ SCC, Type AK III, consiste nella presenza di cheratinociti atipici che si estendono oltre i due terzi dell'intero spessore dell'epidermide (Fig.7).

Fig.7 Aspetti istologici di CA di tipo III



Sono state identificate diverse varianti istologiche di CA:

- Ipertrofica: caratterizzata da pronunciata ipercheratosi alternata ad aree di paracheratosi. Esistono due varianti istologiche: la variante proliferante e quella lichenoidale.

La variante proliferante è caratterizzata da ispessimento dell'epidermide con irregolare proliferazione papillomatosa nel derma superficiale (non una vera e propria invasione). Parte dello strato malpighiano mostra una perdita della polarità con disordini architetturici. Molte di queste cellule mostrano pleomorfismo e i nuclei atipici appaiono larghi, irregolari e ipercromatici. Spesso i nuclei dello strato basale sono ravvicinati tra loro. Molte cellule nella parte intermedia dell'epidermide mostrano una cheratinizzazione prematura risultante in cellule discheratotiche o cellule apoptotiche caratterizzate da citoplasma omogeneo e eosinofilo. In contrasto con i cheratinociti dell'epidermide, le cellule dell'epitelio dei follicoli piliferi e delle ghiandole eccrine, che penetrano l'epidermide dove è presente una CA, mantengono la loro normalità con una normale cheratinizzazione. Occasionalmente le cellule normali dell'epitelio annessiale si estendono sopra le cellule atipiche con una disposizione "ombrello-like". In alcuni casi i cheratinociti atipici si estendono attorno all'epitelio follicolare a livello della ghiandola sebacea e meno frequentemente attorno alla ghiandola eccrina (Fig.8, 9, 10, 11).

Fig.8 Aspetti istologici CA proliferante

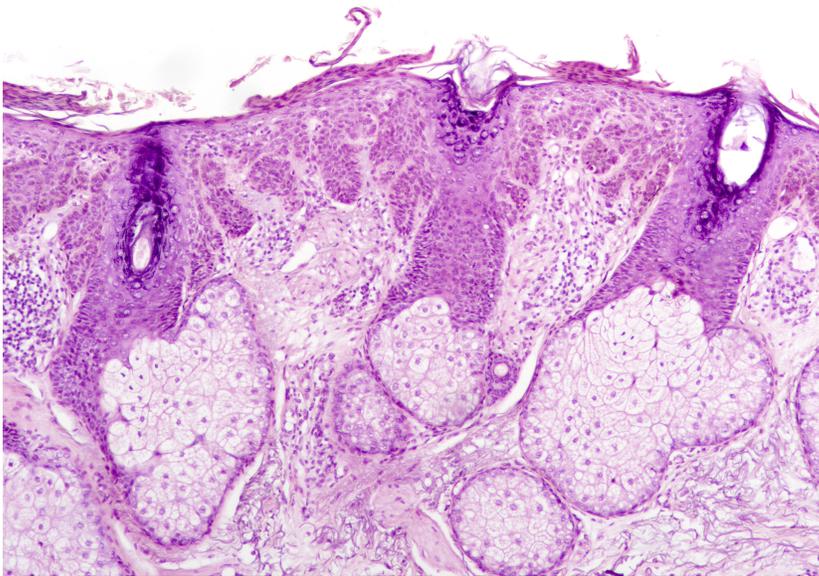


Fig.9 Aspetti istologici CA proliferante con risparmio degli acrosiringi

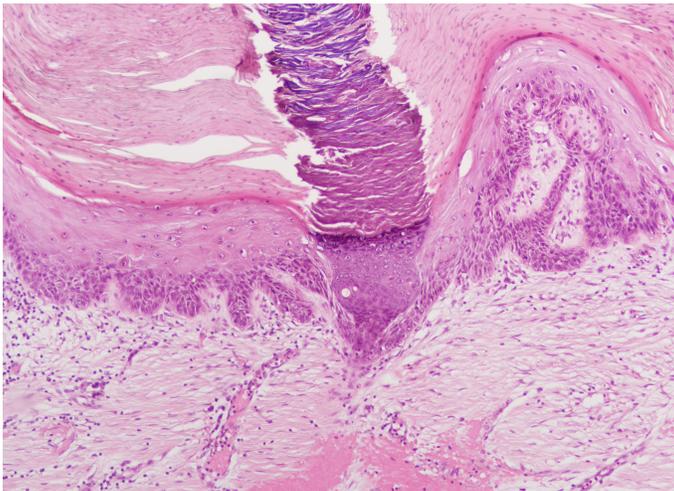


Fig.10 Aspetti istologici CA proliferante con interessamento perifollicolare (“ombrello-like”)

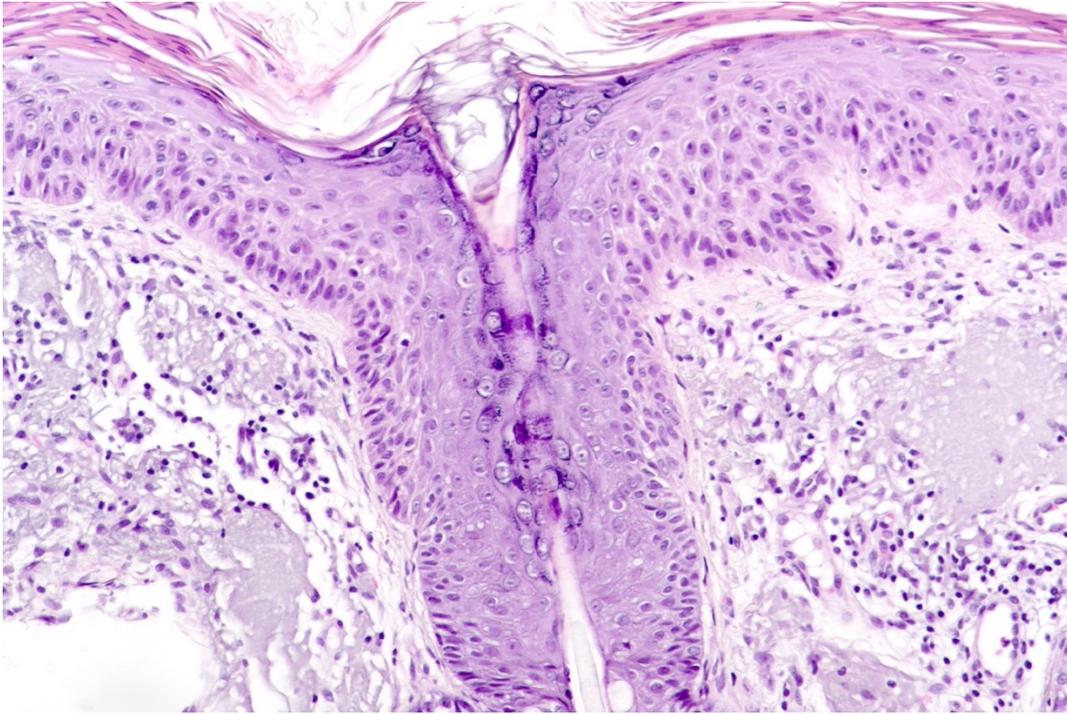
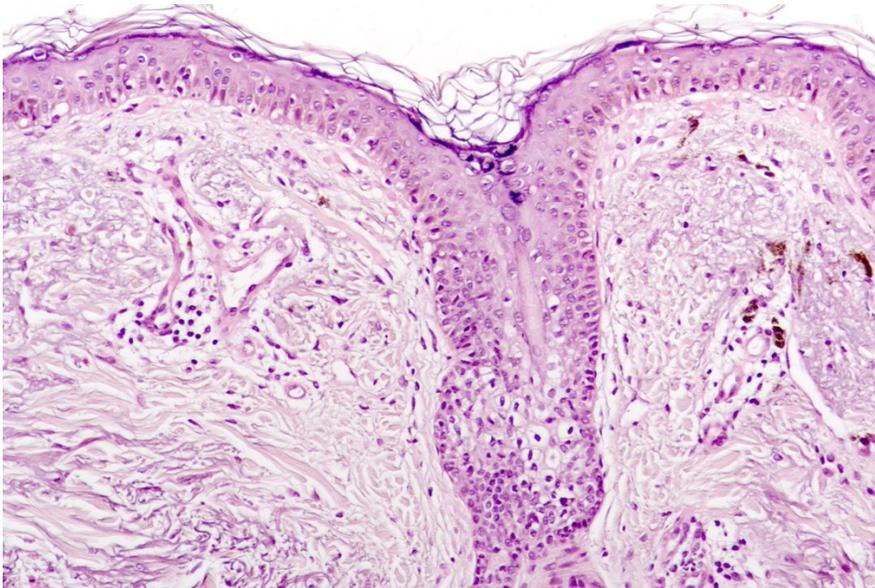
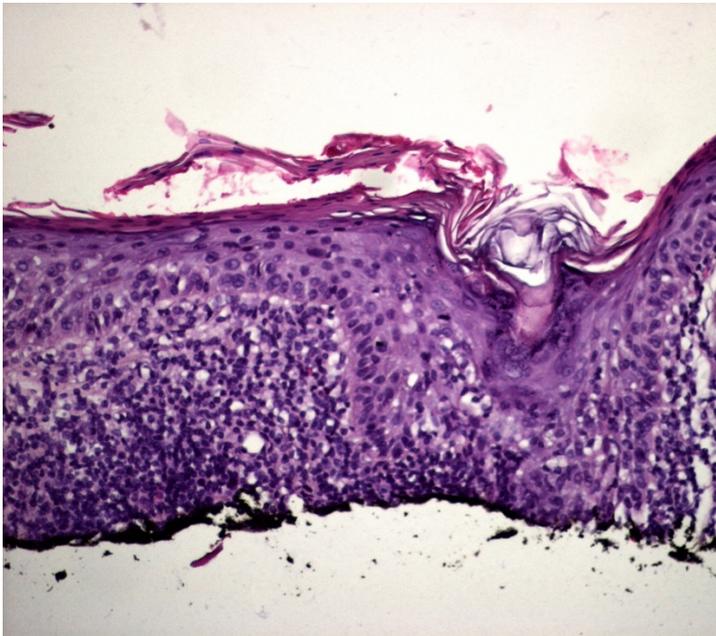


Fig.11 Aspetti istologici CA con interessamento intrafollicolare



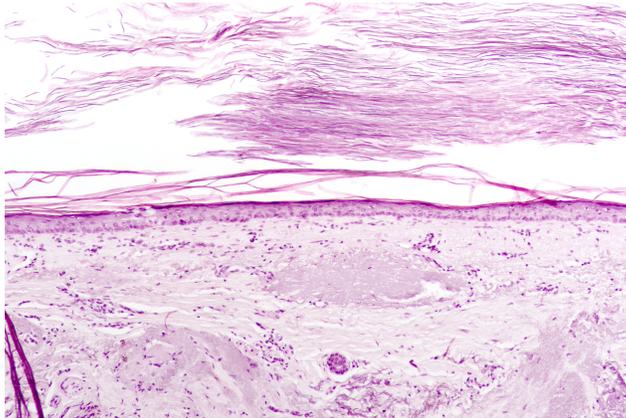
La variante lichenoida mostra atipia nucleare, irregolare acantosi e ipercheratosi associata a degenerazione delle cellule dello strato basale ed a un infiltrato in banda di tipo “lichenoida” in prossimità dell’epidermide. Numerose cellule apoptotiche (corpi di Civatte) sono presenti nel derma superficiale. Queste lesioni differiscono dal lichen planus e dalla cheratosi lichenoida per l’elevata presenza di atipie nucleari (Fig.12).

Fig.12 Aspetti istologici CA lichenoida



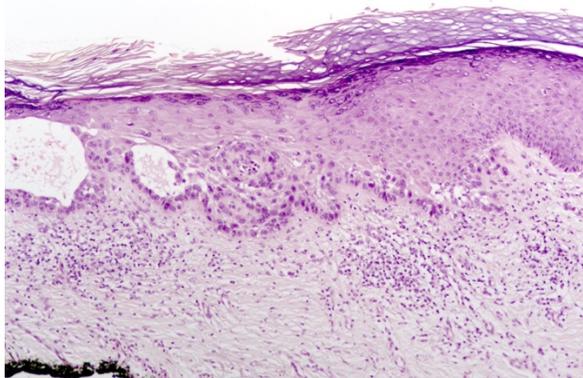
- Bowenoida istologicamente indistinguibile dal morbo di Bowen. Come nel carcinoma a cellule squamose in situ nell’epidermide è presente un disordine nell’arrangiamento nucleare così come un’aggregazione nucleare e una discheratosi.
- Atrofica caratterizzata da lieve ipercheratosi. L’epidermide è assottigliata e priva di creste iperpapillari. L’atipia cellulare è solitamente presente solo nello strato basale che mostra nuclei larghi e ipercromatici adesi gli uni agli altri. Lo strato basale atipico può proliferare nel derma con gettoni epidermici e può circondare la parte più superficiale del follicolo pilosebaceo e delle ghiandole sudoripare. L’epitelio degli annessi appare normale (Fig.13).

Fig.13 Aspetti istologici di CA atrofica



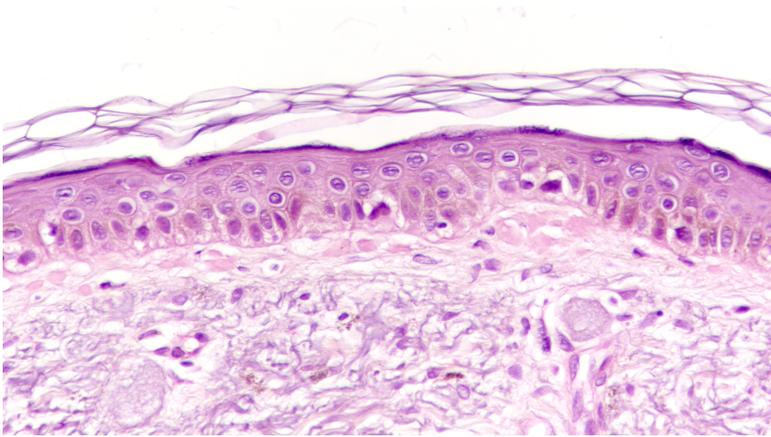
- Acantolitica caratterizzata dalla presenza immediatamente sopra le cellule atipiche che compongono lo strato basale di clefts simili a quelle presenti nella malattia di Darier. Questi clefts derivano da alterazioni anaplastici degli strati inferiori dell'epidermide risultanti in discheratosi e perdita dei ponti intercellulari. Poche cellule acantolitiche possono essere presenti tra i cleft. Poiché l'acantolisi è preceduta da alterazioni cellulari viene definita come "acantolisi secondaria" in contrasto con quella primitiva osservata nelle patologie acantolitiche come il pemfigo volgare e la malattia di Darier. Sopra ai cleft acantolitici l'epidermide può mostrare atipie, ma generalmente meno rispetto a quelle osservate nello strato basale. Le cellule anaplastiche dello strato basale possono estendersi nel derma superficiale come gemme o strutture simil ghiandolari. L'acantolisi soprabasale può essere presente attorno ai follicoli piliferi e alle ghiandole sudoripare nella parte superficiale del derma (Fig.14).

Fig.14 Aspetti istologici CA acantolitica.



- Pigmentata con incremento della melanina nello strato basale dell'epidermide e melanofagi nel derma (Fig.15).

Fig.15 Aspetti istologici CA iperpigmentata:



Le caratterizzazioni immunoistochimiche non sono utilizzate per la diagnosi delle CA<sup>67,68</sup>.

## Terapia

Le linee guida dell'International League of Dermatological Societies ribadiscono la necessità del trattamento delle cheratosi attiniche per la prevenzione dell'insorgenza del SCC e identificano in almeno 6 il numero di lesioni per le quali è fortemente raccomandato il trattamento farmacologico; per un numero inferiore di lesioni i trattamenti fisici sono i più raccomandati. Le Linee guida, incluse le più aggiornate linee guida italiane e inglesi, non esplicitano alcun criterio di scelta fra un farmaco e l'altro<sup>69-72</sup>.

La scelta del trattamento dovrà considerare le caratteristiche dei pazienti in rapporto ai criteri di reclutamento degli studi clinici, i dati di sicurezza disponibili, le criticità e i tempi della somministrazione in termini di modalità di utilizzo e in rapporto all'obiettivo clinico.

In tutti i casi, l'obiettivo della terapia è di eradicare le lesioni clinicamente evidenti, quelle sub-cliniche e i piccoli foci o cloni trasformati, prevenire l'evoluzione verso il SCC invasivo, determinare la remissione e aumentare l'intervallo tra le sessioni di trattamento<sup>73-75</sup>.

### *Trattamento farmacologico*

#### Diclofenac 3% in ialuronato di sodio

(applicazione: 2 volte al giorno per 60-90 giorni)

Il diclofenac è un inibitore non specifico della ciclo-ossigenasi 2 (COX2). L'over-espressione della COX2, riscontrata nei carcinomi cutanei, è indice della reazione infiammatoria indotta dalla cronica esposizione agli UV e porta alla generazione di metaboliti dell'acido arachidonico capaci di alterare il ciclo cellulare.

Eventi avversi: la tollerabilità è buona, anche dopo trattamento di aree ampie e gli effetti collaterali sono lievi e principalmente legati a una modica irritazione nel sito di applicazione. Sono descritti rari casi di dermatiti da contatto o di fotodermatiti. L'uso dovrebbe essere escluso in pazienti con sensibilità ai FANS ed effettuato sotto costante sorveglianza nei pazienti con storia di sanguinamento gastrointestinale.

#### 5-Fluorouracile/Acido salicilico (5-FU/SA)

(applicazione: una volta al giorno sulle cheratosi attiniche finché le lesioni non sono completamente guarite o fino a un massimo di 12 settimane).

Il principio attivo fluorouracile è un citostatico con effetto antimetabolita. Avendo una struttura simile a quella della timina (5-metiluracile) presente negli acidi nucleici, il fluorouracile previene la formazione e l'utilizzo della timina stessa, inibendo in tal modo la sintesi del DNA e dell'RNA e determinando così

l'inibizione della crescita cellulare<sup>76</sup>. L'acido salicilico topico ha effetto cheratolitico e riduce l'ipercheratosi associata a cheratosi attinica. E' indicato per il trattamento topico di CA ipercheratosiche leggermente rilevabili al tatto e/o moderatamente spesse in pazienti adulti immunocompetenti<sup>77-79</sup>.

#### Eventi avversi

Nella maggior parte dei pazienti trattati con la soluzione per la cheratosi attinica si sono manifestate irritazione e infiammazione da leggera a moderata al sito di applicazione. In caso di reazioni gravi la frequenza del trattamento può essere ridotta. Poiché questo prodotto medicinale ha un forte effetto ammorbidente sull'epitelio corneale, è possibile che si manifestino una decolorazione biancastra e una desquamazione della cute, in particolare nelle zone circostanti le cheratosi attiniche. L'acido salicilico contenuto in questo medicinale può provocare nei pazienti predisposti leggeri segni di irritazione, come dermatite e reazioni allergiche da contatto. Tali reazioni possono manifestarsi sotto forma di prurito, arrossamento e piccole vesciche, anche in zone non corrispondenti a quelle in cui il prodotto è stato applicato.

#### Imiquimod 3,75%

(applicazione: giornaliera per 2 settimane, seguite da 2 settimane di sospensione e poi da altre 2 di trattamento)

L'imiquimod è un attivatore dei Toll Like Receptor 7 e 8 (TLR-7 e TLR-8) che si trovano sulle cellule presentanti l'antigene, sui cheratinociti, sui macrofagi e sui monociti. La stimolazione dei TLR porta alla produzione di citochine infiammatorie, tra le quali l'interferon  $\gamma$ , che stimolano l'immunità innata inducendo una attività antitumorale. La molecola, inoltre, è in grado di inibire la neo-angiogenesi e di indurre l'apoptosi di cellule tumorali<sup>77,79,80</sup>.

#### Eventi avversi

È possibile la comparsa di reazioni infiammatorie la cui intensità è dipendente dalla reattività del soggetto e dall'area trattata. Le reazioni indotte da imiquimod al 3,75%, sono di minore entità rispetto a quelle causate da imiquimod al 5%. Gli effetti collaterali sistemici, quali la sintomatologia influenzale, sono molto rari.

#### Ingenolo mebutato

(applicazione: la confezione, a seconda della sede di utilizzo presenta una diversa concentrazione - viso e cuoio capelluto: 150 mcg/g, tronco ed estremità: 500 mcg/g. Il contenuto di ogni tubo è sufficiente per

una superficie massima di 25 cm<sup>2</sup>; la somministrazione è di 3 giorni sul viso e cuoio capelluto e 2 giorni sul tronco e sulle estremità).

L'ingenolo mebutato è un macrolide diterpene estratto dal lattice della *Euphorbia Peplus*. Il meccanismo di azione è basato su una citotossicità diretta, seguita da una reazione infiammatoria con infiltrato di neutrofili che contribuisce all'eliminazione di cellule neoplastiche residue. L'effetto citotossico è causato dalla necrosi delle cellule per una alterazione della membrana cellulare e allo swelling mitocondriale.

Eventi avversi

Il più comune evento avverso è la comparsa di un notevole eritema con desquamazione che può evolvere in vescicole, bolle e pustole con erosioni, ulcerazioni e croste. I sintomi scompaiono generalmente senza bisogno di terapia specifica in 2-4 settimane senza lasciare esiti cicatriziali. L'uso clinico ha recentemente portato EMA alla modifica della scheda tecnica con l'aggiunta di due eventi avversi classificati come rari e cioè la comparsa di una alterata pigmentazione della cute (ipo o iperpigmentazione) che può permanere anche a un anno e la comparsa di angioedema. Si segnala, inoltre, il rischio di congiuntivite e ustioni corneali in seguito al contatto accidentale di ingenolo mebutato con gli occhi.

## ***Terapie fisiche***

### Curettage

Raschiamento superficiale della lesione mediante un lama curva (curette), particolarmente utile per il trattamento di CA ipertrofiche localizzate alle estremità corporee. Può essere utilizzata assieme all'asportazione tramite shave, diatermocoagulazione o crioterapia<sup>81</sup>.

### Crioterapia

Permette la lisi e separazione delle cellule epidermiche dal derma indotta attraverso l'applicazione di nitrogeno liquido (a -195,8 °C) per 3-60 secondi. Molto efficace per il trattamento di lesioni singole o di numero ridotto e di piccole dimensioni<sup>82-88</sup>. L'azoto viene spruzzato direttamente sulla lesione o applicato con un tamponcino<sup>89</sup>. Per lesioni particolarmente ipercheratosiche è suggeribile prima della crioterapia effettuare un curettage della CA. Questo metodo permette di intervenire senza anestesia ed è, in genere, ben tollerato. La procedura è rapida e semplice da eseguire, poco costosa e molto efficace e può essere ripetuta più volte<sup>90</sup>.

Eventi avversi

Dolore, eritema, edema, vescicolazione, formazione di cicatrici, ipo/iperpigmentazione.

### Laser Ablazione con laser Erbium-Yag e CO2

I laser Erbium-Yag e CO2 utilizzano luce ad alta intensità per trattare le lesioni attiniche. Vengono solitamente utilizzati per trattare le lesioni singole. Un'applicazione su tutto il volto (fullface resurfacing) può risultare utile nel trattamento di CA multiple comparse su cute gravemente fotodanneggiata. La terapia laser è inoltre raccomandata nel trattamento di CA che non hanno risposto alla terapia topica.

Eventi avversi

Dolore, infiammazione, anomalie della pigmentazione, formazione di cicatrici, guarigione tardiva, eritema post-infiammatorio

### Terapia fotodinamica

La terapia fotodinamica (PDT) si basa sulla fotosensibilizzazione del sito da trattare e la successiva irradiazione della zona con luce visibile in modo tale da ottenere una reazione fotochimica tessuto-tossica<sup>74,88</sup>. I diversi fotosensibilizzanti si caratterizzano per la capacità di scatenare reazioni fotochimiche aerobiche che portano alla formazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) come ossigeno singoletto, anione superossido e radicali ossidrilici.

La terapia fotodinamica topica si basa sull'applicazione sulla zona da trattare di Acido Metil-Aminolevulico (MAL) o Acido 5-aminolevulinico (5-ALA) e sulla successiva irradiazione del tumore con luce visibile. La prima applicazione determina un aumento della produzione di protoporfirina IX (PpIX) a livello cutaneo, la seconda contrasta con l'assorbimento della PpIX. Si genera così la reazione fotochimica con formazione dei derivati reattivi dell'ossigeno (ossigeno singoletto) che sono considerati uno dei fattori chiave degli effetti terapeutici della PDT.<sup>[11]</sup> In letteratura la percentuale di scomparsa delle lesioni è descritta del 69% dopo una singola sessione di trattamento e del 90% se viene eseguito un secondo trattamento dopo 7 giorni<sup>91</sup>.

Eventi avversi

Non sono stati riportati eventi avversi gravi; possono presentarsi dolore, bruciore e/o prurito nelle aree irradiate durante e/o talvolta dopo il trattamento, particolarmente per le localizzazioni al volto; è costante invece la formazione di croste che scompaiono in pochi giorni con completa restitutio ad integrum.

La terapia fotodinamica rappresenta una efficace terapia per il trattamento delle CA non pigmentate multiple soprattutto per quelle localizzate al volto ed al cuoio capelluto.

Recentemente è stata introdotta una variante semplificata della PDT chiamata “Daylight PDT” che utilizza come sorgente di luce la luce naturale del sole, invece di una sorgente di luce artificiale, e si associa ad una riduzione del dolore e dei tempi di esecuzione rispetto alla PDT convenzionale. Daylight PDT consiste nell’applicazione di una crema a base di metil-5-aminolevulinato in occlusione sulle lesioni interessate, previo eventuale curettage superficiale, e successiva esposizione alla luce naturale per 2 ore (entro 30 minuti dall’applicazione della crema). E’ stato dimostrato come la Daylight PDT sia un’alternativa efficace, sicura e conveniente alla PDT tradizionale per pazienti con cheratosi attiniche multiple di grado lieve/moderato (definite grado I e II), soprattutto in ampi campi di cancerizzazione che possono facilmente essere esposti alla luce del giorno<sup>92</sup>. Recenti studi hanno evidenziato che dopo 3 mesi dal trattamento la Daylight PDT ha dimostrato un’efficacia analoga alla PDT convenzionale con una risposta completa nel 70-89.2% delle lesioni trattate con Daylight PDT e nel 74-92.8% di quelle trattate con PDT convenzionale<sup>93</sup>. La Daylight PDT è stata associata in tutti gli studi ad una riduzione significativa del dolore e dell’intensità degli eventi avversi rispetto alla PDT tradizionale.

### ***Modalità di applicazione delle terapie per le CA***

<b>Trattamento</b>	<b>Modalità di applicazione</b>
Curettage	Una volta, ripetuto fino a due volte
Crioterapia	Una volta, ripetuto varie volte
Laser CO2	Una volta, ripetuto varie volte
Laser Er:YAG	Una volta, ripetuto varie volte
0.5% 5-fluorouracile+ 10% acido salicilico	Una volta al dì, fino a 12 settimane
Acido 5-aminolaevulinico terapia fotodinamica (ALA-PDT)*	Sono incluse differenti concentrazioni, sorgenti di luce e modalità di applicazione di ALA-PDT, tempo di applicazione almeno 1 ora
Acido Metil-Aminolevulico terapia fotodinamica (MAL-PDT)*	Sono incluse differenti concentrazioni, sorgenti di luce e modalità di applicazione di MAL-PDT, tempo di applicazione almeno 2 ore e mezza.
3% diclofenac in 2.5% acido ialuronico gel	Due volte al dì per 60 – 90 giorni
5% 5-fluorouracile (5% 5 FU)	Una o due volte al dì per 2 – 4 settimane
3.75% Imiquimod	Una volta al dì per 2 settimane, seguita da un periodo di riposo di due settimane (Uno o due cicli di trattamento)
0.015% Ingenolo mebutato per lesioni nello scalpo o nel viso	Una volta al dì per 3 giorni
0.05% Ingenolo mebutato per lesioni nel tronco o nelle estremità	Una volta al dì per 2 giorni

**Raccomandazioni per il trattamento delle CA**

	Lesione CA singola	Lesioni CA multiple	Campo di cancerizzazione	Pazienti immunocompromessi con CA
Raccomandazione	≥ 1 e ≤ 5 lesioni CA palpabili o visibili per campo o regione del corpo affetta	≥ 6 lesioni CA distinguibili in un campo o regione corporea	≥ 6 lesioni CA in un campo o regione corporea e aree contigue di danno solare attinico cronico e ipercheratosi	Ca in qualunque grado di severità menzionata e una concomitante condizione di immunosoppressione
Protezione solare in ogni sottogruppo di pazienti!				
↑↑	Crioterapia	0.5% 5-FU 3.75% imiquimod Ingenol mebutate 0.015% / 0.05% MAL-PDT, ALA-PDT	-	-
↑	Curettage 0.5% 5-FU, 5% 5-FU 0.5% 5-FU + 10% SA* 3.75% imiquimod 5% imiquimod ingenol mebutate 0.015/0.05% ALA-PDT, MAL-PDT	Crioterapia 3% diclofenac in 2.5% HA 5% 5-FU 0.5% 5-FU + 10% SA* 5% imiquimod, 2.5% imiquimod CO2-laser, Er:YAG-laser	Crioterapia curettage 5% 5-FU 5% imiquimod ALA-PDT, MAL-PDT	
0	3% diclofenac in 2.5% AI 2.5% imiquimod CO2-laser, Er:YAG-laser	Curettage	3% diclofenac in 2.5 % AI 0.5% 5-FU 0.5% 5-FU + 10% SA 2.5% imiquimod, 3.75% imiquimod Ingenol mebutate 0.015%/0.05%	
↓	-	-	CO2-laser, Er:YAG-laser	

## **Materiali e metodi**

Sono stati inclusi in questo studio i pazienti immunocompetenti, afferiti presso l'U.O. di Dermatologia Patrizi del Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna che nel periodo tra il 01/11/2016 e il 31/10/2018 abbiano ricevuto una diagnosi di CA "non responder" in quanto non responsiva ad almeno due terapie specifiche (Ingenolo Mebutato, imiquimod, PDT e diclofenac 3%, 5 fluoruracile) Ad ogni paziente è stata eseguita una videodermatoscopia (Fotofinder R3) e una asportazione chirurgica della lesione.

I preparati istologici sono stati colorati con ematossilina eosina e sono stati osservati con un microscopio ottico (Olympus BX53). Le immagini istologiche sono state acquisite con una fotocamera digitale a colori (Nikon Dsri2).

### ***Criteri di inclusione***

Pazienti immunocompetenti a cui nel periodo 01/11/2016 – 31/10/2018 è stata diagnosticata una CA "non responder" in quanto non responsiva ad almeno due terapie specifiche (Ingenolo Mebutato, imiquimod, PDT e diclofenac 3%, 5 fluoruracile, curettage)

Ottenimento del Consenso Informato;

Età > 18 anni al momento della diagnosi di CA non responder.

### ***Criteri di esclusione***

Pazienti immunodepressi (pazienti affetti da patologie autoimmuni, da neoplasie sistemiche, da insufficienza renale, pazienti trapiantati d'organo, pazienti portatori di HIV, paziente che effettuano terapia immunosoppressive).

Paziente che avevano eseguite laser terapia.

### ***Disegno dello studio***

Di ogni paziente sono state quindi revisionate le immagini videodermatoscopiche archiviate presso l'ambulatorio CTC della U.O. di Dermatologia Patrizi, raccolte le caratteristiche istologiche dei preparati istologici archiviati presso il Laboratorio di Dermopatologia della U.O. di Dermatologia Patrizi ed analizzati i dati clinico-demografici.

Nello specifico per ogni paziente sono state raccolte le informazioni relative a:

Dati clinico-demografico:

- sesso del paziente;

- età alla diagnosi di CA;
- fototipo;
- sede delle CA suddivise in volto, cuoio capelluto, torace, arti superiori e arti inferiori;
- ultime due terapie eseguite per le CA;
- tempo intercorso dall'ultima terapia (mesi).

### **Caratteristiche istologiche**

- Localizzazione dei cheratinociti atipici a livello dell'epidermide (interessamento del solo strato basale, dei due terzi dell'epidermide o dell'intera epidermide);
- Presenza di cheratinociti atipici all'interno degli annessi cutanei (intrannessiale);
- Presenza di cheratinociti atipici attorno agli annessi cutanei (periannessiale);
- Presenza di infiltrato infiammatorio a livello del derma (- assente; + scarso; ++moderato, +++ abbondante),
- Presenza di elastosi solare nel derma (- assente; + scarso; ++moderato, +++ abbondante).

Classificazione della CA non responder secondo le diverse varianti istologiche:

- Ipertrofica; suddividendole in varianti ipertrofica, proliferante e lichenoidale;
- Bowenoidale;
- Atrofica;
- Acantolitica;
- Lichenoidale;
- Pigmentata.

### **Caratteristiche videodermatoscopiche:**

- pseudonetwork rosso
- squame biancastre;
- dilatazioni degli infundiboli follicolari bianco-giallastri (pattern a fragola);
- dilatazioni degli osti follicolari riempiti da tappi di cheratina
- sfondo ipercheratosico di colore bianco-giallo.

L'individuazione di queste caratteristiche ha permesso di classificare dal punto di vista dermatoscopico le CA in tre gradi:

- *il grado 1 pseudonetwork rosso con squame biancastre;*
- *il grado 2 lesione con sfondo eritematoso associato a dilatazioni degli infundiboli follicolari bianco-giallastri, cheratotici (pattern a fragola);*
- *grado 3 lesioni con dilatazioni degli osti follicolari riempiti da tappi di cheratina su uno sfondo ipercheratosico di colore bianco-giallo.*

## **Risultati**

Abbiamo analizzato 155 pazienti con diagnosi di CA non responder ad almeno due terapie (73 donne e 82 uomini). Il range dell'età dei pazienti è stato 93-41, l'età media delle donne è risultata minore (69 anni) rispetto a quella degli uomini (72 anni). La sede maggiormente interessata è stata il volto (84 casi) seguita dal cuoio capelluto (31), dal torace (20) ed infine dagli arti (superiore 14, inferiore 6). Gli aspetti clinici e le terapie eseguite dai singoli pazienti sono descritti in dettaglio nella tab.1.

Istologicamente le cheratosi attiniche state in 12 (7.7%) casi ipertrofiche, 52 proliferanti (33.6%), 15 lichenoidi (9.7%), atrofiche 47 (30.4%), bowenoidi 8 (5.1%), pigmentate 14 (9%) e acantolitiche 7 (4.5%). 57 (36.8%) CA erano di grado 1, 29 (18.7%) di grado 2 e 77 (49.7%) di grado 3. L'interessamento annessiale era presente in 109 CA (70%) di cui un interessamento di tipo periannessiale nel 48.9% dei casi totali e intrannessiale nel 26.4%. Le CA che presentavano interessamento periannessiale erano 3 di tipo acantolitico, 21 atrofico, 3 bowenoide, 2 ipertrofico, 2 lichenoidi, 3 di tipo pigmentato e 34 proliferante. L'interessamento intrannessiale invece è stato osservato in 1 CA di tipo acantolitico, 20 atrofico, 0 bowenoide, 1 ipertrofico, 4 lichenoidi, 4 di tipo pigmentato e 12 proliferante. Gli aspetti istologici nel dettaglio sono elencati nella tab.2 mentre nella tab.3 è presente un riassunto delle caratteristiche istologiche.

Dal punto di vista dermatoscopico 60 (38.7) erano di grado 1, 71 (45.8%) erano di gradi 2 e 24 (17.5%) di grado 3 (Tab.4). La correlazione tra grado dermatoscopico e videodermatoscopico è mostrata nella tabella 5.

## **Conclusioni**

Il nostro studio comprende una delle casistiche più ampie riportate in letteratura di CA non responder su campo di cancerizzazione e ha mostrato alcuni aspetti originali non descritti prima soprattutto di tipo istologico.

Dal punto di vista macroscopico e dermatoscopico le CA non responder risultavano essere solamente nel 17% di grado 3, mentre la maggior parte erano di gradi 1 e 2. Solamente in 1/3 dei casi era quindi possibile ipotizzare una resistenza alla terapia, mentre negli altri due terzi non erano osservabili aspetti clinici e dermatoscopici che potessero far prevedere la mancata risposta terapeutica. Questa osservazione rimarca quanto già riportato in letteratura che sulla singola CA è molto difficile prevedere quale potrà essere l'evoluzione e la risposta terapeutica. Ribadiamo che solamente le ipertrofiche di grado 3 avrebbero potuto fare ipotizzare la mancata risposta.

Le osservazioni più interessanti sono state invece quelle istologiche in quanto abbiamo osservato una netta maggioranza di CA non responder appartenenti a categoria a maggior rischio verso il carcinoma a cellule squamose, cioè proliferanti e atrofiche, nonostante questo non sempre sia stato corrispondente a aspetti dermatoscopici di tipo 3. Già questi aspetti istologici giustificano ampiamente la mancata risposta terapeutica.

Abbiamo inoltre notato la presenza di un interessamento annessiale o periannessiale nel 70% dei casi. L'interessamento annessiale era presente nel 37.7% di CA atrofiche e nel 42.2% di CA proliferanti mentre l'associazione con altre tipologie era molto ridotta. La progressione delle CA lungo gli annessi viene descritta in un unico articolo nel 2015 in cui vengono studiate le CA presenti su cute contigua a SCC invasivi. In questo studio la maggior parte della CA erano istologicamente di grado 1 con interessamento follicolare ipotizzando quindi la "via differente" di progressione verso SCC<sup>94</sup>. La CA nella fase iniziale è una patologia dell'epidermide interfollicolare, mentre gli acrosiringi e gli infundiboli non vengono colpiti. Questo nei preparati in ematosiline ed eosina si riflette nell'alternanza in "pink e blue" che distingue la cheratina normale prodotta da acrosiringi e follicoli integra rispetto a quella della CA. L'interessamento infundibolare è per noi da considerarsi come un primo step di evoluzione verso il SCC indipendentemente dal grado istologico in quanto le cellule della cheratosi attinica invadono queste strutture che normalmente sono indenni, possedendo quindi della capacità invasive maggiori. La proliferazione perifollicolare si approfondisce lungo la guaina fibrosa follicolare, rispettando comunque l'infundibolo. E' ipotizzabile che la resistenza ai trattamenti possa dipendere da un aumento della aggressività della CA che invade le guaine fibrose dei follicoli o che portandosi in profondità maggiore diventi meno aggredibile dalle terapie di superficie.

Lo studio istologico della maggior parte delle CA mostra aspetti che ne giustificano la resistenza, non evidenziati dagli aspetti clinico-dermatoscopici. Non essendo possibile studiare le CA prima del trattamento, da una parte permane la difficoltà della previsione del successo terapeutico, mentre dall'altra parte si evince che tutte le CA resistenti, indipendentemente dalle terapie effettuate, mostrano aspetti

istologici di progressione che ne giustificano un trattamento più aggressivo di tipo chirurgico anche in assenza di segni clinici di progressione.

Dal punto di visto pratico da questo studio emerge che le cheratosi attiniche non responder, indipendentemente dalle terapie eseguite, hanno caratteristiche di progressione verso SCC che ne consigliano l'asportazione evitando ulteriori trattamenti medici di neoformazioni che possono evolvere verso una neoplasia potenzialmente metastatica.

## Tablelle

### *Tabella 1 Caratteristiche cliniche*

- 1 Diclofenac 3% in ialuronato di sodio
- 2 5-Fluorouracile/Acido salicilico
- 3 Imiquimod 3,75%
- 4 Ingenolo mebutato
- 5 Curettage
- 6 Crioterapia
- 7 Terapia fotodinamica

N. caso	Sesso	Età	Sede	Fototipo	Terapie eseguite	Tempo intercorso dall'ultima terapia (mesi)
1	F	77	Volto	2	6+7	3
2	F	44	Volto	2	6+7	5
3	M	78	Cuoio capelluto	2	5+6	5
4	M	74	Cuoio capelluto	3	4+7	6
5	F	75	Volto	3	5+7	3
6	M	77	Cuoio capelluto	2	4+7	4
7	M	79	Volto	3	5+6	7
8	M	85	Volto	2	5+6	7
9	F	80	Volto	2	4+7	6
10	M	72	Cuoio capelluto	3	6+7	6
11	F	67	Arto superiore	3	6+5	8
12	F	56	Arto superiore	2	6+5	8
13	M	82	Cuoio capelluto	2	6+4	8
14	M	76	Torace	2	6+7	5
15	F	66	Volto	2	5+6	6
16	M	64	Torace	3	5+7	7
17	F	77	Torace	1	5+7	9
18	F	65	Volto	3	6+5	9
19	F	69	Arto superiore	2	5+7	9
20	M	86	Cuoio capelluto	2	5+6	10
21	F	73	Torace	2	5+6	4
22	F	73	Volto	2	6+4	5
23	M	78	Volto	2	5+6	4
24	M	78	Volto	2	5+6	9
25	F	52	Volto	3	6+4	7
26	F	68	Volto	2	6+5	8
27	F	65	Torace	2	5+7	9
28	M	89	Cuoio capelluto	2	6+7	7
29	M	81	Cuoio capelluto	2	6+4	5

N. caso	Sesso	Età	Sede	Fototipo	Terapie eseguite	Tempo intercorso dall'ultima terapia (mesi)
30	M	71	Volto	3	5+6	6
31	M	76	Volto	2	5+6	8
32	M	87	Volto	2	6+4	9
33	F	73	Volto	2	6+7	8
34	M	47	Torace	3	6+7	7
35	M	62	Volto	3	6+7	6
36	F	78	Volto	2	6+7	8
37	M	87	Volto	2	5+3	9
38	M	52	Cuoio capelluto	2	6+5	9
39	M	68	Volto	2	5+7	7
40	F	70	Torace	2	5+7	6
41	F	82	Volto	3	5+6	5
42	M	79	Cuoio capelluto	2	5+6	6
43	M	75	Arto superiore	2	6+1	6
44	M	59	Cuoio capelluto	2	6+1	6
45	M	52	Volto	2	5+6	8
46	M	83	Volto	2	5+3	9
47	F	79	Volto	2	5+6	9
48	F	84	Arto inferiore	2	6+1	9
49	M	77	Torace	2	6+7	6
50	M	65	Torace	2	6+7	5
51	F	77	Volto	1	5+3	3
52	F	77	Volto	3	6+1	7
53	F	53	Volto	3	5+6	7
54	F	58	Cuoio capelluto	3	6+4	7
55	M	53	Volto	3	6+7	9
56	M	52	Cuoio capelluto	2	6+7	6
57	F	50	Volto	2	6+7	5
58	F	41	Torace	1	6+1	8
59	M	52	Arto superiore	2	6+1	7
60	M	74	Cuoio capelluto	3	6+5	7
61	M	78	Cuoio capelluto	3	5+6	7
62	F	78	Volto	2	5+6	6
63	M	68	Arto superiore	2	6+1	6
64	M	81	Volto	2	6+7	6
65	M	53	Cuoio capelluto	2	6+4	9
66	M	70	Volto	3	5+6	8
67	F	69	Volto	2	5+3	8
68	M	71	Volto	2	6+1	8

N. caso	Sesso	Età	Sede	Fototipo	Terapie eseguite	Tempo intercorso dall'ultima terapia (mesi)
69	M	74	Volto	2	6+7	4
70	M	65	Volto	2	6+1	4
71	F	69	Torace	2	6+1	4
72	M	76	Volto	2	6+5	7
73	F	71	Volto	3	6+4	7
74	F	82	Volto	2	6+7	7
75	M	69	Cuoio capelluto	2	6+7	7
76	M	65	Torace	2	5+6	8
77	F	80	Volto	2	6+1	8
78	M	54	Cuoio capelluto	2	6+4	8
79	M	78	Volto	2	5+6	6
80	M	66	Cuoio capelluto	2	6+4	6
81	F	87	Volto	3	1+6	5
82	F	53	Volto	3	6+7	6
83	F	79	Volto	2	6+7	8
84	F	81	Volto	2	1+6	3
85	M	47	Volto	2	5+3	6
86	F	64	Torace	2	5+6	5
87	F	78	Arto inferiore	2	6+1	9
88	M	69	Volto	2	5+3	8
89	F	64	Arto superiore	3	6+1	6
90	M	54	Cuoio capelluto	2	6+4	7
91	M	81	Volto	3	6+7	6
92	F	71	Volto	3	6+7	5
93	M	85	Arto superiore	3	6+1	9
94	F	75	Volto	2	1+6	8
95	F	51	Volto	2	6+1	7
96	F	60	Volto	2	6+7	6
97	F	88	Volto	2	5+3	7
98	F	82	Arto inferiore	2	5+6	8
99	F	67	Arto inferiore	2	5+6	6
100	F	70	Cuoio capelluto	2	5+6	5
101	F	69	Volto	2	6+7	6
102	F	65	Torace	2	6+5	7
103	M	81	Cuoio capelluto	2	1+6	8
104	M	64	Volto	3	5+6	5
105	M	82	Cuoio capelluto	3	1+6	8
106	M	73	Cuoio capelluto	2	1+6	8
107	M	76	Volto	2	6+7	8

N. caso	Sesso	Età	Sede	Fototipo	Terapie eseguite	Tempo intercorso dall'ultima terapia (mesi)
108	F	89	Volto	3	6+7	9
109	F	53	Torace	2	6+7	9
110	M	62	Volto	3	6+7	6
111	M	81	Volto	3	6+7	6
112	M	80	Cuoio capelluto	3	1+6	5
113	M	71	Arto inferiore	2	5+6	7
114	M	81	Volto	2	1+6	6
115	F	88	Cuoio capelluto	2	4+7	8
116	F	57	Volto	2	1+7	9
117	F	71	Volto	2	1+7	10
118	F	50	Volto	2	6+7	8
119	M	81	Volto	2	6+7	7
120	F	55	Volto	2	6+1	6
121	M	77	Arto superiore	3	5+6	9
122	M	78	Arto superiore	2	6+1	8
123	M	45	Cuoio capelluto	2	6+1	9
124	M	91	Volto	2	6+7	8
125	F	75	Volto	2	6+7	8
126	F	81	Volto	3	6+1	5
127	F	81	Torace	2	6+1	6
128	F	81	Volto	2	5+6	7
129	F	68	Volto	2	6+1	9
130	F	62	Volto	2	6+7	8
131	F	79	Volto	2	6+1	8
132	F	52	Volto	2	7+1	7
133	F	53	Volto	2	5+6	6
134	F	84	Volto	3	5+6	6
135	M	79	Torace	3	6+1	6
136	F	62	Volto	3	5+7	6
137	M	85	Cuoio capelluto	3	6+7	8
138	M	79	Volto	2	6+7	9
139	M	76	Arto superiore	2	6+7	8
140	M	81	Cuoio capelluto	2	6+7	7
141	M	80	Arto inferiore	2	6+7	6
142	M	87	Volto	2	6+7	8
143	M	69	Torace	3	5+6	5
144	F	68	Arto superiore	3	5+6	6
145	M	76	Torace	3	5+7	9
146	M	72	Cuoio capelluto	3	6+5	7

N. caso	Sesso	Età	Sede	Fototipo	Terapie eseguite	Tempo intercorso dall'ultima terapia (mesi)
147	M	93	Volto	2	6+7	6
148	F	77	Arto superiore	2	6+7	9
149	M	61	Cuoio capelluto	2	6+7	8
150	M	54	Torace	2	7+1	7
151	F	76	Volto	2	6+7	9
152	M	51	Volto	2	5+6	8
153	M	68	Arto superiore	3	6+7	7
154	F	56	Volto	2	5+6	9
155	F	56	Volto	2	5+6	6

**Tabella 2 Riassunto caratteristiche cliniche**

Donne	73
Uomini	82
Età	93-41 (media donne 69, media uomini 72)
Sedi interessate	
Volto	84
Cuoio capelluto	31
Torace	20
Arto superiore	14
Arto inferiore	16

**Tabella 3 Aspetti istologici**

N. caso	Grado istologico della CA	Interessamento periannessiale	Interessamento intrannessiale	Infiltrato infiammatorio dermico	Elastosi solare	Varianti istologiche
1	1	x		-	+++	Atrofica
2	3	x		-	++	Proliferante
3	1	x		-	+	Proliferante
4	3		x	-	++	Proliferante
5	2	x		-	+	Acantolitica
6	3		x	++	-	Proliferante
7	1	x		++	-	Pigmentata
8	1			-	++	Proliferante
9	2	x		+	-	Ipertrofica
10	3		x	+	++	Atrofica
11	2	x		-	+	Proliferante
12	3	x		-	+	Proliferante
13	3	x		-	-	Proliferante

N. caso	Grado istologico della CA	Interessamento periannessiale	Interessamento intrannessiale	Infiltrato infiammatorio dermico	Elastosi solare	Varianti istologiche
14	3	x		-	-	Atrofica
15	3		x	-	-	Atrofica
16	1			-	+	Pigmentata
17	3		x	+	+	Proliferante
18	1	x		+	++	Ipertrofica
19	1			++	+	Lichenoide
20	3		x	+	+	Atrofica
21	1	x		-	++	Pigmentata
22	3			+	++	Proliferante
23	3	x		-	++	Proliferante
24	3	x		-	-	Proliferante
25	3	x		+	+	Proliferante
26	1		x	+++	-	Lichenoide
27	1		x	-	-	Atrofica
28	3			-	+	Acantolitica
29	3			-	+++	Ipertrofica
30	3	x		-	+	Bowenoide
31	1	x		-	+	Atrofica
32	3	x		++	+	Proliferante
33	3		x	-	++	Atrofica
34	2	x		-	++	Proliferante
35	3		x	-	-	Proliferante
36	2			-	+	Bowenoide
37	1			++	+	Lichenoide
38	1	x		+	-	Atrofica
39	3	x		-	++	Proliferante
40	2			-	++	Ipertrofica
41	3		x	-	++	Proliferante
42	3			-	+	Bowenoide
43	1	x		-	+	Atrofica
44	1	x		+++	+	Lichenoide
45	3		x	+	-	Atrofica
46	3	x		-	+	Atrofica
47	3			-	-	Ipertrofica
48	1	x		-	++	Atrofica
49	1	x		-	++	Atrofica
50	3		x	-	-	Proliferante
51	3		x	-	-	Atrofica

N. caso	Grado istologico della CA	Interessamento periannessiale	Interessamento intrannessiale	Infiltrato infiammatorio dermico	Elastosi solare	Varianti istologiche
52	2			++	-	Lichenoide
53	3	x		-	++	Proliferante
54	3			++	+	Proliferante
55	1		x	-	+	Acantolitica
56	3	x		-	-	Proliferante
57	1	x		+	++	Proliferante
58	1		x	-	+	Atrofica
59	1			-	+	Ipertrofica
60	3	x		-	+	Proliferante
61	1	x		+	++	Atrofica
62	2		x	-	++	Proliferante
63	3		x	+	-	Atrofica
64	3	x		-	+	Proliferante
65	3	x		-	+++	Proliferante
66	1			+	+++	Atrofica
67	2		x	++	-	Lichenoide
68	1	x		-	+	Atrofica
69	3		x	-	+	Atrofica
70	3	x		-	-	Bowenoide
71	2			-	++	Ipertrofica
72	1			-	++	Atrofica
73	1	x		+	-	Pigmentata
74	3	x		-	++	Proliferante
75	1			++	+	Proliferante
76	2			-	++	Ipertrofica
77	3			-	+	Acantolitica
78	3	x		+	-	Proliferante
79	3	x		-	+	Proliferante
80	3			-	+	Ipertrofica
81	3		x	-	+	Atrofica
82	1	x		+	-	Atrofica
83	3	x		-	+	Proliferante
84	1	x		-	+	Atrofica
85	1			+++	+	Lichenoide
86	3	x		-	-	Proliferante
87	1			+	++	Atrofica
88	1			+	-	Ipertrofica
89	3	x		-	-	Atrofica

N. caso	Grado istologico della CA	Interessamento periannessiale	Interessamento intrannessiale	Infiltrato infiammatorio dermico	Elastosi solare	Varianti istologiche
90	3	x		-	+	Proliferante
91	2	x		+++	++	Acantolitica
92	2	x		-	-	Proliferante
93	1		x	-	+	Pigmentata
94	1	x		-	++	Atrofica
95	1		x	++	++	Atrofica
96	3			+++	+	Lichenoidale
97	1			+++	-	Lichenoidale
98	1			+	-	Iperτροφica
99	2			++	++	Bowenoidale
100	1	x		-	+	Atrofica
101	2			+	+	Proliferante
102	3	x		-	-	Atrofica
103	1			-	++	Atrofica
104	3	x		+	+	Proliferante
105	3		x	-	-	Atrofica
106	3	x		-	-	Proliferante
107	3			-	-	Bowenoidale
108	1	x		-	+	Atrofica
109	3		x	-	++	Proliferante
110	3		x	+	++	Atrofica
111	2	x		++	+	Lichenoidale
112	1		x	-	+	Atrofica
113	3			++	++	Pigmentata
114	3	x		-	-	Proliferante
115	3	x		++	+	Proliferante
116	3		x	-	-	Atrofica
117	3		x	-	++	Proliferante
118	2			-	++	Proliferante
119	1	x		-	+	Proliferante
120	1			-	-	Atrofica
121	1		x	+	+++	Atrofica
122	3		x	-	+	Proliferante
123	3		x	++	-	Pigmentata
124	3			+++	+	Lichenoidale
125	3		x	-	+++	Atrofica
126	1	x		+	++	Atrofica
127	1		x	+++	++	Lichenoidale

N. caso	Grado istologico della CA	Interessamento periannessiale	Interessamento intrannessiale	Infiltrato infiammatorio dermico	Elastosi solare	Varianti istologiche
128	3			-	-	Bowenoide
129	1			-	+	Pigmentata
130	3	x		-	+	Atrofica
131	3	x		+	+	Proliferante
132	3			++	+	Pigmentata
133	1	x		-	-	Atrofica
134	1	x		-	+	Acantolitica
135	1			-	-	Atrofica
136	3		x	-	+	Proliferante
137	1			-	++	Pigmentata
138	3	x		-	++	Proliferante
139	3		x	+	-	Atrofica
140	1		x	-	+++	Atrofica
141	2			+++	-	Lichenoidale
142	1		x	++	-	Pigmentata
143	3	x		-	-	Proliferante
144	3	x		-	++	Proliferante
145	1			+	++	Ipertrofica
146	2			++	+	Pigmentata
147	2	x		-	-	Proliferante
148	3	x		+	+++	Atrofica
149	1		x	++	-	Lichenoidale
150	3			-	+	Acantolitica
151	3		x	+	++	Proliferante
152	1			++	-	Lichenoidale
153	1		x	-	+	Pigmentata
154	2			++	-	Pigmentata
155	3	x		-	++	Bowenoide

**Tabella 4 Riassunto caratteristiche istologiche**

Grado Istologico	
1	57 (36.8%)
2	21 (13.5%)
3	77 (49.7%)
Varianti istologiche	
Ipertrofica	12 (7.7%)
Lichenoide	15 (9.7%)
Proliferante	52 (33.6%)
Atrofica	47 (30.4%)
Bowenoide	8 (5.1%)
Acantolitica	7 (4.5%)
Pigmentata	14 (9%)
Interessamento periannessiale	68 (48.9%)
Acantolitica	2
Lichenoide	2
Proliferante	34
Atrofica	21
Bowenoide	3
Acantolitica	3
Pigmentata	3
Interessamento intrannessiale	41 (26.4%)
Acantolitica	1
Lichenoide	4
Proliferante	12
Atrofica	20
Bowenoide	0
Acantolitica	1
Pigmentata	4
Infiltrato infiammatorio dermico	
Assente	96 (62%)
Scarso	29 (18.7%)
Moderato	21 (13.5%)
Abbondante	9 (5.8%)
Elastosi solare	
Assente	48 (31%)
Scarso	57 (36.8%)
Moderato	42 (27%)
Abbondante	8 (5.1%)

***Tabella 5 Caratteristiche dermatoscopiche***

Grado dermatoscopico	
1	60 (38.8%)
2	71 (45.8%)
3	24 (15.4%)

***Tabella 6 Confronto grado istologico/grado dermatoscopico***

Grado dermatoscopico	1	2	3
Grado istologico			
1	20	23	14
2	10	8	3
3	30	40	7

## Bibliografia

1. Rossi R, Mori M, Lotti T. Actinic keratosis. *Int J Dermatol*. 2007;46(9):895-904. doi:10.1111/j.1365-4632.2007.03166.x
2. Frost CA, Green AC. Epidemiology of solar keratoses. file:///Users/luca/Downloads/citations-45.nbib. *Br J Dermatol*. 1994;131(4):455-464. doi:10.1111/j.1365-2133.1994.tb08544.x
3. Green AC. Epidemiology of actinic keratoses. *Curr Probl Dermatol*. 2015;46:1-7. doi:10.1159/000366525
4. Heaphy MRJ, Ackerman AB. The nature of solar keratosis: a critical review in historical perspective. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(1 Pt 1):138-150. doi:10.1067/mjd.2000.107497
5. Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma (“actinic keratosis”). *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(1 Pt 2):11-17. doi:10.1067/mjd.2000.103344
6. Ackerman AB, Mones JM. Solar (actinic) keratosis is squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2006;155(1):9-22. doi:10.1111/j.1365-2133.2005.07121.x
7. Cockerell CJ, Wharton JR. New histopathological classification of actinic keratosis (incipient intraepidermal squamous cell carcinoma). *J Drugs Dermatol*. 2005;4(4):462-467.
8. 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;74(8):1302-1307. doi:10.1038/bjc.1996.534
9. Karagas MR, Zens MS, Nelson HH, et al. Measures of cumulative exposure from a standardized sun exposure history questionnaire: a comparison with histologic assessment of solar skin damage. *Am J Epidemiol*. 2007;165(6):719-726. doi:10.1093/aje/kwk055
10. Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R, De Gruijl FR, Bouwes Bavinck JN. 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;120(6):1087-1093. doi:10.1046/j.1523-1747.2003.12246.x
11. Frost CA, Green AC, Williams GM. The prevalence and determinants of solar keratoses at a subtropical latitude (Queensland, Australia). *Br J Dermatol*. 1998;139(6):1033-1039. doi:10.1046/j.1365-2133.1998.02560.x
12. Parrish JA. Immunosuppression, skin cancer, and ultraviolet A radiation. *N Engl J Med*. 2005;353(25):2712-2713. doi:10.1056/NEJMcibr054224
13. Stockfleth E, Ulrich C, Meyer T, Christophers E. Epithelial malignancies in organ transplant patients: clinical presentation and new methods of treatment. *Recent results cancer Res Fortschritte der Krebsforsch Prog dans les Rech sur le cancer*. 2002;160:251-258. doi:10.1007/978-3-642-59410-6\_30
14. Tessari G, Girolomoni G. Nonmelanoma skin cancer in solid organ transplant recipients: update on epidemiology, risk factors, and management. *Dermatol Surg*. 2012;38(10):1622-1630. doi:10.1111/j.1524-4725.2012.02520.x
15. Hensen P, Muller ML, Haschemi R, et al. Predisposing factors of actinic keratosis in a North-West German population. *Eur J Dermatol*. 2009;19(4):345-354. doi:10.1684/ejd.2009.0706
16. Traianou A, Ulrich M, Apalla Z, et al. Risk factors for actinic keratosis in eight European centres: a case-control study. *Br J Dermatol*. 2012;167 Suppl:36-42. doi:10.1111/j.1365-2133.2012.11085.x
17. Lookingbill DP, Lookingbill GL, Leppard B. Actinic damage and skin cancer in albinos in northern Tanzania: findings in 164 patients enrolled in an outreach skin care program. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32(4):653-658. doi:10.1016/0190-9622(95)90352-6
18. Wang LL, Levy ML, Lewis RA, et al. Clinical manifestations in a cohort of 41 Rothmund-Thomson syndrome patients. *Am J Med Genet*. 2001;102(1):11-17. doi:10.1002/1096-

- 8628(20010722)102:1<11::aid-ajmg1413>3.0.co;2-a
19. Frost C, Williams G, Green A. High incidence and regression rates of solar keratoses in a queensland community. *J Invest Dermatol.* 2000;115(2):273-277. doi:10.1046/j.1523-1747.2000.00048.x
  20. Marks R, Foley P, Goodman G, Hage BH, Selwood TS. Spontaneous remission of solar keratoses: the case for conservative management. *Br J Dermatol.* 1986;115(6):649-655. doi:10.1111/j.1365-2133.1986.tb06644.x
  21. Marks R. Epidemiology of non-melanoma skin cancer and solar keratoses in Australia: a tale of self-immolation in Elysian fields. *Australas J Dermatol.* 1997;38 Suppl 1:S26-9. doi:10.1111/j.1440-0960.1997.tb01004.x
  22. Araki K, Nagano T, Ueda M, et al. Incidence of skin cancers and precancerous lesions in Japanese--risk factors and prevention. *J Epidemiol.* 1999;9(6 Suppl):S14-21. doi:10.2188/jea.9.6sup\_14
  23. Naldi L, Chatenoud L, Piccitto R, Colombo P, Placchesi EB, La Vecchia C. 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(6):722-726. doi:10.1001/archderm.142.6.722
  24. Memon AA, Tomenson JA, Bothwell J, Friedmann PS. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. *Br J Dermatol.* 2000;142(6):1154-1159. doi:10.1046/j.1365-2133.2000.03541.x
  25. Werner RN, 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):502-518. doi:10.1111/bjd.12420
  26. Fernandez Figueras MT. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma: pathophysiology revisited. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2017;31:5-7. doi:10.1111/jdv.14151
  27. Glogau RG. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42(1 Pt 2):23-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10607353>. Accessed April 25, 2016.
  28. Callen JP, Bickers DR, Moy RL. Actinic keratoses. *Am Acad Dermatology.* 1997;36:650-653.
  29. Rigel DS, Rigel EG, Rigel AC. Effects of altitude and latitude on ambient UVB radiation. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40(1):114-116. doi:10.1016/s0190-9622(99)70542-6
  30. Bobyr I, Campanati A, Consales V, et al. Current perspective on actinic keratosis: a review. *Br J Dermatol.* 2017;177(2):350-358. doi:10.1111/bjd.14852
  31. Quaedvlieg PJF, Tirsi E, Thissen MRTM, Krekels GA. Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones? *Eur J Dermatol.* 2006;16(4):335-339.
  32. DiGiovanna JJ, Kraemer KH. Shining a light on xeroderma pigmentosum. *J Invest Dermatol.* 2012;132(3 Pt 2):785-796. doi:10.1038/jid.2011.426
  33. Schwarz T, Beissert S. Milestones in photoimmunology. *J Invest Dermatol.* 2013;133(E1):E7-E10. doi:10.1038/skinbio.2013.177
  34. Garland CF, Garland FC, Gorham ED. Epidemiologic evidence for different roles of ultraviolet A and B radiation in melanoma mortality rates. *Ann Epidemiol.* 2003;13(6):395-404.
  35. Wang SQ, Setlow R, Berwick M, et al. Ultraviolet A and melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(5):837-846. doi:10.1067/mjd.2001.114594
  36. Brash DE, Ziegler A, Jonason AS, Simon JA, Kunala S, Leffell DJ. Sunlight and sunburn in human skin cancer: p53, apoptosis, and tumor promotion. *J Investig dermatology Symp Proc.* 1996;1(2):136-142.
  37. Nomura T, Nakajima H, Hongyo T, et al. Induction of cancer, actinic keratosis, and specific p53 mutations by UVB light in human skin maintained in severe combined immunodeficient mice. *Cancer Res.* 1997;57(11):2081-2084.
  38. Roewert-Huber J, Stockfleth E, Kerl H. Pathology and pathobiology of actinic (solar) keratosis -

- an update. *Br J Dermatol*. 2007;157 Suppl:18-20. doi:10.1111/j.1365-2133.2007.08267.x
39. Berg RJ, van Kranen HJ, Rebel HG, et al. Early p53 alterations in mouse skin carcinogenesis by UVB radiation: immunohistochemical detection of mutant p53 protein in clusters of preneoplastic epidermal cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(1):274-278. doi:10.1073/pnas.93.1.274
  40. de Gruijl FR, Rebel H. Early events in UV carcinogenesis--DNA damage, target cells and mutant p53 foci. *Photochem Photobiol*. 2008;84(2):382-387. doi:10.1111/j.1751-1097.2007.00275.x
  41. Nelson MA, Einspahr JG, Alberts DS, et al. Analysis of the p53 gene in human precancerous actinic keratosis lesions and squamous cell cancers. *Cancer Lett*. 1994;85(1):23-29. doi:10.1016/0304-3835(94)90234-8
  42. Madan V, Lear JT, Szeimies R-M. Non-melanoma skin cancer. *Lancet (London, England)*. 2010;375(9715):673-685. doi:10.1016/S0140-6736(09)61196-X
  43. Ananthaswamy HN, Ullrich SE, Kripke ML. Inhibition of UV-induced p53 mutations and skin cancers by sunscreens: implication for skin cancer prevention. *Exp Dermatol*. 2002;11 Suppl 1:40-43.
  44. Benjamin CL, Melnikova VO, Ananthaswamy HN. P53 protein and pathogenesis of melanoma and nonmelanoma skin cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2008;624:265-282. doi:10.1007/978-0-387-77574-6\_21
  45. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. "Field cancerization" in oral stratified squamous epithelium. Clinical implications of multicentric origin. *Cancer*. 1953;6(5):963-968. doi:10.1002/1097-0142(195309)6:5<963::AID-CNCR2820060515>3.0.CO;2-Q
  46. Figueras Nart I, Cerio R, Dirschka T, et al. Defining the actinic keratosis field: a literature review and discussion. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(4):544-563. doi:10.1111/jdv.14652
  47. Röwert-Huber J, Patel MJ, Forschner T, et al. Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol*. 2007;156 Suppl:8-12. doi:10.1111/j.1365-2133.2007.07860.x
  48. file:///Users/luca/Downloads/citations-42.nbib. The relationship of basal cell carcinomas and squamous cell carcinomas to solar keratoses. *Arch Dermatol*. 1988;124(7):1039-1042.
  49. file:///Users/luca/Downloads/citations-42.nbib. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med*. 1993;329(16):1147-1151. doi:10.1056/NEJM199310143291602
  50. file:///Users/luca/Downloads/citations-42.nbib. Clinical recognition of actinic keratoses in a high-risk population: how good are we? *Arch Dermatol*. 2005;141(4):507-509. doi:10.1001/archderm.141.4.507
  51. Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol*. 2012;87(3):425-434. doi:10.1590/s0365-05962012000300012
  52. Moy RL. Clinical presentation of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(1):S8-S10. doi:10.1067/mjd.2000.103343
  53. Olsen EA, Abernethy ML, Kulp-Shorten C, et al. 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):738-743. doi:10.1016/0190-9622(91)70113-g
  54. Markopoulos A, Albanidou-Farmaki E, Kayavis I. Actinic cheilitis: clinical and pathologic characteristics in 65 cases. *Oral Dis*. 2004;10(4):212-216. doi:10.1111/j.1601-0825.2004.01004.x
  55. Berhane T, Halliday GM, Cooke B, Barnetson RSC. Inflammation is associated with progression of actinic keratoses to squamous cell carcinomas in humans. *Br J Dermatol*. 2002;146(5):810-815. doi:10.1046/j.1365-2133.2002.04720.x
  56. Huerta-Brogeras M, Olmos O, Borbujo J, et al. Validation of dermoscopy as a real-time noninvasive diagnostic imaging technique for actinic keratosis. *Arch Dermatol*. 2012;148(10):1159-1164. doi:10.1001/archdermatol.2012.1060
  57. Zalaudek I, Giacomel J, Argenziano G, et al. Dermoscopy of facial nonpigmented actinic

- keratosis. *Br J Dermatol.* 2006;155(5):951-956. doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07426.x
58. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(5):679-693. doi:10.1067/mjd.2003.281
  59. Peris K, Micantonio T, Piccolo D, Fargnoli MC. Dermoscopic features of actinic keratosis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5(11):970-976. doi:10.1111/j.1610-0387.2007.06318.x
  60. 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):1071-1074. doi:10.1016/j.jaad.2005.08.052
  61. Malvehy J. A new vision of actinic keratosis beyond visible clinical lesions. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2015;29(s1):3-8. doi:10.1111/jdv.12833
  62. Horn M, Gerger A, Ahlgrimm-Siess V, et al. Discrimination of actinic keratoses from normal skin with reflectance mode confocal microscopy. *Dermatol Surg.* 2008;34(5):620-625. doi:10.1111/j.1524-4725.2008.34195.x
  63. Ulrich M, Maltusch A, Rius-Diaz F, et al. Clinical applicability of in vivo reflectance confocal microscopy for the diagnosis of actinic keratoses. *Dermatol Surg.* 2008;34(5):610-619. doi:10.1111/j.1524-4725.2007.34117.x
  64. Aghassi D, Anderson RR, Gonzalez S. Confocal laser microscopic imaging of actinic keratoses in vivo: a preliminary report. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(1 Pt 1):42-48. doi:10.1067/mjd.2000.105565
  65. Moscarella E, Rabinovitz H, Zalaudek I, et al. 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
  66. Zalaudek I, Piana S, Moscarella E, et al. Morphologic grading and treatment of facial actinic keratosis. *Clin Dermatol.* 2014;32(1):80-87. doi:10.1016/j.clindermatol.2013.05.028
  67. Beltraminelli H, Shabrawi-Caelen L El, Kerl H, Cerroni L. Melan-a-positive "pseudomelanocytic nests": a pitfall in the histopathologic and immunohistochemical diagnosis of pigmented lesions on sun-damaged skin. *Am J Dermatopathol.* 2009;31(3):305-308. doi:10.1097/DAD.0b013e31819d3769
  68. Helm K, Findeis-Hosey J. Immunohistochemistry of pigmented actinic keratoses, actinic keratoses, melanomas in situ and solar lentiginos with Melan-A. *J Cutan Pathol.* 2008;35(10):931-934. doi:10.1111/j.1600-0560.2007.00921.x
  69. Fleming P, Zhou S, Bobotsis R, Lynde C. Comparison of the treatment guidelines for actinic keratosis: A critical appraisal and review. *J Cutan Med Surg.* 2017;21(5):408-417. doi:10.1177/1203475417708166
  70. Werner RN, Stockfleth E, Connolly SM, et al. 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 Dermatology Venereol.* 2015;29(11):2069-2079. doi:10.1111/jdv.13180
  71. Poulin Y, Lynde CW, Barber K, et al. Non-melanoma skin cancer in Canada chapter 3: Management of actinic keratoses. *J Cutan Med Surg.* 2015;19(3):227-238. doi:10.1177/1203475415583414
  72. 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;176(1):20-43. doi:10.1111/bjd.15107
  73. Ceilley RI, Jorizzo JL. Current issues in the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(1 Suppl 1):S28-38. doi:10.1016/j.jaad.2012.09.051
  74. Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. *Cochrane*

*Database Syst Rev.* 2012;(12). doi:10.1002/14651858.cd004415.pub2

75. Gupta AK, Paquet M. Network meta-analysis of the outcome “participant complete clearance” in nonimmunosuppressed participants of eight interventions for actinic keratosis: A follow-up on a Cochrane review. *Br J Dermatol.* 2013;169(2):250-259. doi:10.1111/bjd.12343
76. Levy S, Furst K, Chern W. A pharmacokinetic evaluation of 0.5% and 5% fluorouracil topical cream in patients with actinic keratosis. *Clin Ther.* 2001;23(6):908-920. doi:10.1016/s0149-2918(01)80078-3
77. Jansen MHE, Kessels JPHM, Nelemans PJ, et al. Randomized Trial of Four Treatment Approaches for Actinic Keratosis. *N Engl J Med.* 2019;380(10):935-946. doi:10.1056/NEJMoa1811850
78. Weiss J, Menter A, Hevia O, et al. Effective treatment of actinic keratosis with 0.5% fluorouracil cream for 1, 2, or 4 weeks. *Cutis.* 2002;70(2 Suppl):22-29.
79. Gupta AK, Davey V, Mcphail H. Evaluation of the effectiveness of imiquimod and 5-fluorouracil for the treatment of actinic keratosis: Critical review and meta-analysis of efficacy studies. *J Cutan Med Surg.* 2005;9(5):209-214. doi:10.1177/120347540500900501
80. Hadley G, Derry S, Moore RA. Imiquimod for actinic keratosis: systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol.* 2006;126(6):1251-1255. doi:10.1038/sj.jid.5700264
81. Coleman WP 3rd, Yarborough JM, Mandy SH. Dermabrasion for prophylaxis and treatment of actinic keratoses. *Dermatol Surg.* 1996;22(1):17-21. doi:10.1111/j.1524-4725.1996.tb00565.x
82. Krawtchenko N, Roewert-Huber J, Ulrich M, Mann I, Sterry W, Stockfleth E. A randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol.* 2007;157 Suppl 2:34-40. doi:10.1111/j.1365-2133.2007.08271.x
83. Foley P, Merlin K, Cumming S, et al. A comparison of cryotherapy and imiquimod for treatment of actinic keratoses: lesion clearance, safety, and skin quality outcomes. *J Drugs Dermatol.* 2011;10(12):1432-1438.
84. Simon J-C, Dominicus R, Karl L, Rodriguez R, Willers C, Dirschka T. A prospective randomized exploratory study comparing the efficacy of once-daily topical 0.5% 5-fluorouracil in combination with 10.0% salicylic acid (5-FU/SA) vs. cryosurgery for the treatment of hyperkeratotic actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(5):881-889. doi:10.1111/jdv.12702
85. Kaufmann R, Spelman L, Weightman W, et al. Multicentre intraindividual randomized trial of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy vs. cryotherapy for multiple actinic keratoses on the extremities. *Br J Dermatol.* 2008;158(5):994-999. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08488.x
86. Freeman M, Vinciullo C, Francis D, et al. A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate (Metvix) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Dermatolog Treat.* 2003;14(2):99-106.
87. Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S, et al. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: A prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(2):258-262.
88. Morton C, Campbell S, Gupta G, et al. Intraindividual, right-left comparison of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy and cryotherapy in subjects with actinic keratoses: a multicentre, randomized controlled study. *Br J Dermatol.* 2006;155(5):1029-1036. doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07470.x
89. Zane C, Facchinetti E, Rossi MT, Specchia C, Ortel B, Calzavara-Pinton P. Cryotherapy is preferable to ablative CO2 laser for the treatment of isolated actinic keratoses of the face and scalp: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol.* 2014;170(5):1114-1121. doi:10.1111/bjd.12847
90. Noels EC, Hollestein LM, van Egmond S, et al. Healthcare utilization and management of actinic

- keratosis in primary and secondary care: a complementary database analysis. *Br J Dermatol*. 2019;181(3):544-553. doi:10.1111/bjd.17632
91. Patel G, Armstrong AW, Eisen DB. Efficacy of photodynamic therapy vs other interventions in randomized clinical trials for the treatment of actinic keratoses: a systematic review and meta-analysis. *JAMA dermatology*. 2014;150(12):1281-1288. doi:10.1001/jamadermatol.2014.1253
  92. Dirschka T, Ekanayake-Bohlig S, Dominicus R, et al. A randomized, intraindividual, non-inferiority, Phase III study comparing daylight photodynamic therapy with BF-200 ALA gel and MAL cream for the treatment of actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(2):288-297. doi:10.1111/jdv.15185
  93. Wulf HC. Photodynamic Therapy in Daylight for Actinic Keratoses. *JAMA dermatology*. 2016;152(6):631-632. doi:10.1001/jamadermatol.2015.5979
  94. Fernández-Figueras MT, Carrato C, Sáenz X, et al. 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;29(5):991-997. doi:10.1111/jdv.12848