

*Малишевская Н.П., Бакуров Е.В., Пазина М. В.*

## Актинический кератоз. Обзор литературы

ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии»  
Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург*Malishevskaya N.P., Bakurov E.V., Pazina M.V.*

### Actinic keratosis

#### Резюме

В статье представлен обзор литературы, в котором обсуждается этиопатогенез и роль актинического кератоза в качестве преанцидоза кожи, факторы риска злокачественной трансформации в плоскоклеточный рак, клинические и гистологические варианты, лечение и диспансерное наблюдение больных.

**Ключевые слова:** актинический кератоз, клинические проявления, патоморфология, факторы риска злокачественной трансформации, лечение, диспансерное наблюдение больных

#### Summary

It is the review, devoted to actinic keratosis etiopathogenesis, the risk and role of AK as a pre-malignant with a strong likelihood of progressing to squamous cell carcinoma (SCC). Clinically and histopathologically determine types, and implications for AK treatment and medical check-up were discussed.

**Key words:** actinic keratosis, clinically and histopathological determine types, the risk for malignant progression, treatment, medical check-up

### Введение

Актуальность проблемы актинического кератоза (АК) заключается в его большой распространенности среди населения и злокачественном потенциале. Актинический кератоз относится к факультативным преданцидозам с высокой вероятностью озлокачествления. До 60% плоскоклеточного рака (ПКР) кожи развивается из очагов актинического кератоза [1].

Современные эпидемиологические данные показывают, что распространенность АК среди населения увеличивается во всем мире, варьируя в пределах 11-25% [2, 3, 4, 5], а у лиц старше 40 лет может достигать 60% [3, 6, 7]. При этом высокий риск возникновения отмечается среди населения с повышенной восприимчивостью к фотоповреждению кожи.

Важные факторы риска для возникновения АК – комбинация генетической предрасположенности (лица со светлой кожей) и совокупная инсоляция [6]. Для восприимчивых людей (с 1 и 2 фототипом кожи по Фицпатрику) обычной повседневной инсоляции может быть достаточно, чтобы вызвать появление очагов АК [5]. Профессиональный риск развития АК имеют мужчины, в том числе молодого возраста, длительно работающие на открытой местности и, соответственно, подвергающиеся избыточной инсоляции. Среди них частота выявляемости актинического кератоза достигает 25,4%, в то время как в группе контроля только у 7,4% [8].

В очагах АК клетки претерпевают прогрессивные

генетические изменения, способные привести к пролиферирующей опухоли. АК – это ранняя стадия многошагового процесса канцерогенеза [9], который проходит путь от карциномы *in situ* до агрессивного ПКР кожи [5, 10, 11, 12, 13, 14, 15]. Мутация хромосомы p53, которая обнаружена у 90% лиц с плоскоклеточным раком, также присутствует у пациентов с АК.

УФВ-излучение может модифицировать генетический материал кератинобластов и фибробластов, что приводит к модификации эпидермо-дермальных взаимодействий и производству клонов аномальных клеток. Некоторое время эти клетки могут оставаться в эпидермисе, но рано или поздно и в непредсказуемом процентном соотношении они проникнут в дерму [16].

Большинство очагов АК не прогрессирует в агрессивный ПКР кожи. В среднем у 10% (6-16%) иммунокомпетентных пациентов с АК [2, 17, 18] и у 40% иммунокомпроментированных пациентов [19, 20] развивается агрессивный ПКР кожи. Исследования показали, что относительный риск развития ПКР увеличивается пропорционально количеству очагов АК: риск увеличивается с 1% (при наличии у пациента до 5 очагов) до 20% при множественном поражении (более 20 очагов) [21]. До 82% случаев развития ПКР у пациентов с АК связано непосредственно с очагом либо злокачественный процесс возникает в непосредственной близости от очага [21, 22, 23, 24].

АК должен интерпретироваться как биомаркер,

указывающий, что пациент имеет риск заболеть раком кожи [10]. У пациентов с выраженными эпидермальным фотоповреждением наличие очагов АК можно считать индикатором риска развития ЗНО кожи и/или маркером лиц, генетически предрасположенных к развитию ПКР кожи [25]. АК может явиться предшественником не только плоскоклеточного, но и базально-клеточного рака кожи. В очаге АК при сверхпороговом воздействии УФ-облучения возможно повреждение структуры ДНК клеток, отказ местных механизмов защиты (апоптоза), что может привести к дальнейшей прогрессии опухолевого процесса [26].

В последние годы обсуждается возможность связи персистенции на коже бета-папилломавирусов и риском развития АК. Установлено, что у пациентов с более чем 10 очагов при наличии бета-папилломавирусов риск формирования АК увеличивается в 1,8 раза. При этом наличие других факторов риска вместе с вирусной персистенцией значительно увеличивают риск появления АК. Персистенция бета-папилломавирусов у лиц старше 60 лет повышает риск развития АК в 13 раз, в группе людей со светлым фототипом кожи – в 6 раз, т.е. можно говорить о возможном потенцировании бета-папилломавирусами эффекта ранее установленных факторов риска [27].

Очаги АК преимущественно встречаются на открытых участках кожного покрова (лицо, ушные раковины, кожа волосистой части головы у мужчин с облысением, шея, тыльная поверхность кистей, предплечий). Обычно им сопутствуют и другие признаки хронического фотоповреждения кожи: актинический эластоз задней и боковых поверхностей шеи (*cutis rhomboidalis nuchae*), лица, в виде неравномерной пигментации, телеангиэктазий и поверхностной атрофии («кожа крестьян», «кожа моряков»).

АК редко развивается как солитарное новообразование кожи, обычно возникает множественный процесс. Этот феномен известен как «опухоловое поле» («field change»).

Множественные очаги АК обычно находятся на разных стадиях развития. Первоначально появляются четкие очерченные эритематозные пятна, через несколько недель или месяцев их поверхность становится шероховатой и в дальнейшем покрывается плотно сидящими чешуйками или корками сероватого или коричневого цвета. Форма очагов кератом неправильная, диаметром от 1-2 мм до 1 см, при снятии чешуек появляется точечное кровотечение, болезненность. На поверхности кератом может формироваться кожный рог [28].

При распространенном пигментированном АК отмечается тонкая сетчатая пигментация и минимальное шелушение, что может имитировать солнечное лентиго или меланому «in situ» [29].

Согласно современной клинической классификации выделяют три степени развития АК. Первая степень определяется как слегка возвышающиеся и с трудом пальпируемые очаги на коже («легче осязаемые, чем определяемые визуально»); при второй степени очаги умеренно выступают над поверхностью кожи («легко

пальпируются и определяются визуально»); третья степень характеризуется наличием массивных очагов с гиперкератозом.

Клинический диагноз между третьей степенью АК и ПКР кожи вызывает значительные затруднения [30]. Дифференциальный диагноз необходимо проводить с плоскоклеточным и базально-клеточным раком кожи, солнечным лентиго, себорейным кератозом, дискоидной красной волчанкой, веррукозным невусом [16].

Недостаточная оценка качества потенциала актинического кератоза может быть причиной неадекватного и, как следствие, неэффективного лечения с дальнейшими тяжелыми последствиями. Большинство диагностических ошибок на фоне очагов АК связаны с гиподиагностикой рака кожи [31]. К сожалению, четких клинических границ между АК и агрессивным ПКР кожи нет.

С целью верификации клинического диагноза или исключения возможного злокачественного процесса может быть использована биопсия.

Согласно Европейским рекомендациям [14], гистологическое подтверждение диагноза необходимо в нескольких ситуациях. Во-первых, когда существуют клинические сомнения из-за выраженного утолщения новообразования, индурации и инфильтрации подлежащей ткани, воспаления, изъязвления и кровотечения или быстрого роста очага. Во-вторых, если отмечается рецидив или персистенция новообразования после проведенного стандартного лечения. При неадекватном лечении с использованием раздражающих и потенциально стимулирующих неопластический процесс методов лечения, а также при подозрении на неправильный диагноз, в том числе при подозрении на ПКР кожи.

АК характеризуется дисплазией различных степеней (от умеренных изменений до типичной карциномы «in situ»). При этом обычно выявляется паракератоз. В очаге поражения и смежных областях, как правило, присутствуют расширенные сосуды и почти всегда явления солнечного эластоза в дерме [15]. Если солнечный эластоз не отмечается, то диагноз АК должен быть пересмотрен [4]. Если гистоморфологическое исследование указывает на вовлечение в процесс дермы, то его необходимо отнести к агрессивному ПКР кожи [32]. При гистологическом исследовании возможно 7 вариантов: гиперкератотический, атрофический, бовеноидный (гистологическая картина практически неотличима от болезни Боуэна), акантолитический (по типу болезни Дарье), эпидермолитический, лихеноидный и пигментированный [16].

Если у пациента присутствуют множественные очаги АК, вероятнее всего, актиническое повреждение отмечается и в прилежащих участках кожи, при этом границы этих изменений неочевидны при визуальном или физикальном исследовании.

## Лечение актинического кератоза

Так как АК является не только маркером риска, но и ранней фазой опухолевого процесса, рекомендуется проводить лечение всех пациентов с данной нозологией

[14]. При выборе оптимального метода лечения необходимо учитывать многие факторы. Во-первых, необходимо принимать во внимание факторы, связанные с заболеванием: они включают продолжительность существования очагов, их количество, клиническую форму, степень развития и анатомическую локализацию. Во-вторых, индивидуальные особенности пациента и имеющиеся факторы риска (возраст, сопутствующие заболевания, такие как иммунодепрессия и ЗНО кожи в анамнезе). Внимание должно быть уделено ранее проводимым методам лечения, их эффективности, переносимости пациентом и долгосрочности результата. Из других факторов, которые диктующих выбор метода лечения, следует принимать во внимание квалификацию врача, позволяющую проводить те или иные процедуры, стоимость лечения и личное предпочтение пациента. Так как большинство методов лечения АК связано с некоторым уровнем дискомфорта и ограничений, необходимо учитывать дальнейшее качество жизни пациента после примененного метода лечения, оценить долгосрочную эффективность, возможные косметические последствия, в частности риск образования руб-цов. Лечение АК условно может быть разделено на методы, направленные непосредственно на очаг или на всю область фотоповреждения кожи. Методики, направленные на удаление солитарных очагов исторически были наиболее распространенным подходом к лечению АК. Однако этот лечебный подход не рассматривает проблему актинических изменений в поврежденной солнцем окружающей коже, но при гиперкератотических формах АК он весьма эффективен [33]. Лечебная тактика устранения не только клинически видимых очагов, но и субклинических повреждений («опухоловом поле») является более рациональной. «Опухоловое поле» играет важную роль в развитии меланоцитарных злокачественных новообразований кожи [34]. Его клиническое значение в том, что после удаления первичного очага остаются невидимые субклинические изменения в данной области, которые могут привести к развитию новых неоплазм. Поэтому, при множественных очагах АК (10 и более) предпочтительны методики, воздействующие на всю область повреждения [35]. Целью терапии, направленной на область, является ликвидация клинически очевидных и субклинических очагов АК, предотвращение развития ПКР кожи, обеспечение более длительной ремиссии и увеличение интервала между курсами лечения [33].

#### *Физические методы, направленные на удаление новообразования*

Криотерапия всегда была предпочтительным и достаточно эффективным методом лечения солитарных очагов АК [1]. Криотерапия отличается простой экономической техникой, является доступной, быстрой и эффективной с точки зрения врача и пациента. Однако некоторые пациенты находят, что побочные эффекты криотерапии (жжение, болезненность, образование пузырей, появление дисхромии, рубцов) являются недопустимыми [36]. Проведенное рандомизированное клиническое исследование эффективности двукратного криолечения 699 очагов АК привело к выздоровлению в 81% случаев при

поверхностном АК, в 71% - при обычном и в 69% - при гиперкератотическом. Рецидивы в течение 1 года после криотерапии встречаются в 1,2-12% случаев. Удовлетворительный косметический результат отмечается в 94% случаев. При диссеминированных высыпаниях рекомендуется дополнительное проведение криопилинга [37, 38].

Лазерная терапия с применением высокоинтенсивного CO<sub>2</sub> YAG и других типов лазера отличается большей трудоемкостью, по сравнению криотерапией, требует определенной квалификации врача и опыта работы с таким оборудованием. Является дорогостоящим методом, но может эффективно использоваться для удаления как солитарных, так и множественных очагов (лазерный пилинг) с удовлетворительным косметическим эффектом. Однако для некоторых пациентов эта методика может быть неприемлема, что связано с болезненностью во время проведения процедуры [39]. Лазеротерапия рекомендуется для лечения очагов АК на красной кайме губ («солнечный хейлит»). Заживление очага происходит в течение 2-4 недель. Полное выздоровление достигается в 90-100% случаев, частота рецидивов составляет 10-15% для единичных высыпаний при наблюдении от 3 до 6 мес. [40, 41].

Широко распространено механическое удаление очагов АК посредством кюретажа, сопровождаемого иногда электродессикацией [42]. Метод пригоден для лечения всех форм АК, но особенно удобен при гиперкератотической форме [43]. Ещё одной положительной стороной метода является возможность гистологического исследования материала. Показаниями для этого вида лечения являются подозрение на трансформацию в ПКР кожи, устойчивость к другим методам лечения. Использование этого метода требует локального обезболивания, в ряде случаев может привести образованию рубцов [44].

Хирургическое удаление проводится в тех случаях, когда предыдущее лечение было неэффективно либо есть подозрение на инвазивный рост и необходимо гистологическое исследование.

#### *Методы с воздействием на всю область поражения*

Наружные методы лечения АК (5% мазь фторурацила, 3%-ый гель диклофенака, 5% крем имиквимода) продемонстрировали свою эффективность [14]. Эти препараты, как можно ожидать, могут иметь эффект на все «опухоловое поле», однако это в достаточной степени пока не было продемонстрировано в исследованиях. Топические методы лечения не инвазивны, обычно могут применяться пациентом самостоятельно, имеют меньший риск появления боли, инфицирования, образования рубцов, и позволяют наносить наружные препараты на чувствительные (в частности, на лицо) или труднодоступные участки кожи.

Наиболее широко известным наружным препаратом является 5-фторурацил (5-ФУ), который является антиметаболитом (тормозит синтез пиримидиновых нуклеотидов, вмешиваясь в синтез ДНК и РНК всех быстро делящихся клеток). Топическое использование 5-ФУ может сопровождаться выраженным воспалением, зудом, болью, появлением эрозий, возможным изъязвлением и ин-

фицированием, что в редких случаях приводит к образованию рубцов [45, 46]. Воздействие солнечного света может увеличить интенсивность реакции. Из-за этих эффектов, 5-ФУ часто используется только в качестве вспомогательной терапии в тех случаях, когда применение других методов невозможно. Прерывистая "пульс" - терапия 5-ФУ может уменьшить серьезные побочные эффекты и может быть рекомендована пациентам, не желающим испытывать дискомфорт, которым сопровождается традиционный курс ежедневных аппликаций 5-ФУ [45]. Эффективность в среднем составляет 50 %, но отмечается высокая (до 55 %) частота рецидивов [45, 47, 48]. При этом 5-ФУ часто используются для тяжелых случаев АК с обширной площадью поражения и множественными очагами. В США в настоящее время доступна новая форма выпуска 5-ФУ в низкой 0,5% концентрации [18, 48, 49, 50].

Эффективным средством для лечения АК является нестероидный про-тивовоспалительный препарат диклофенак (ДФ), воздействующий на диспластические клетки. Точный механизм действия ДФ на очаги АК до конца не определен, но полагают, что препарат воздействует через клеточные сигнальные механизмы. Это позволяет клеткам быть "проверенными" и восстановленными после повреждения или включая механизм дискретного апоптоза. Это, наряду с уменьшением ангиогенеза и индукцией апоптоза (непосредственно или через цитостатический независимый путь), является возможными механизмами действия для ДФ [51]. Эффективность терапии в среднем составляет около 80 % случаев, однако лечение должно быть длительным. Достижение полного клинического разрешения очагов при наружном лечении ДФ в течение 90 дней наблюдается приблизительно в 50 % случаев [36, 52, 53, 54]. Побочные реакции носят в большинстве случаев умеренный характер [55].

К новым методам лечения АК относится фотодинамическая терапия (ФТД). При ФТД происходит поглощение фотона падающего света фотосенсибилизатором, который вследствие этого переходит в более высокое энергетическое состояние. Фотон передается кислороду, образуется высокореактивный единичный атом кислорода, вызывающий окисление молекулы и гибель клеток. ФТД приводит к нарушению клеточного цикла и, как следствие, в апоптотической гибели клеток [56]. Атипичные быстроделющиеся кератиноциты имеют особенность накапливать больше фотосенсибилизатора, чем нормальные клетки.

Технически используется лазер или другие источники света в комбинации с фотосенсибилизирующим препаратом. Метод ФТД имеет высокие показатели эффективности лечения АК (70-90 %). Эти показатели могут быть увеличены сопутствующим кюретажем очагов, который часто используется дополнительно [35, 57, 58, 59] с хорошим косметическим эффектом и сокращением периода восстановления. Один из главных недостатков ФДТ – низкая специфичность фотосенсибилизирующих препаратов, приводящая к снижению эффективности лечения и гиперчувствительности к дневному свету [14].

Недостатком топических фотосенсибилизаторов является ограниченная глубина проникновения. Точная глубина проникновения пока не установлена, но новообразования с потенциально глубоким вовлечением ткани не могут быть эффективно разрушены с помощью ФДТ. Во время и после процедуры может отмечаться локальная болезненность [60, 61, 62].

На основании клинических исследований в США и в Европе для лечения АК одобрено применение наружного препарата - модификатора иммунной реакции имиквимода (третья линия терапии). Имиквимод может применяться ежедневно или три раза в неделю в течение четырех недель. Если очаги поражения остаются, курс лечения может быть повторен. Степень выраженности побочных эффектов, о которых обычно сообщают (боль, эритема, зуд) значительно различается. Ремиссия отмечается у 84 % пациентов, частота рецидивов в пределах 1 года - 10%, в пределах 2 лет - 20% [19, 63]. Результаты рандомизированного, двойного слепого, плацебо – контролируемого исследования 436 пациентов с АК показали полное разрешение всех новообразований у 45,1 % пациентов (при плацебо - у 3,2 %) и неполный регресс АК - у 59,1 % пациентов (при плацебо - у 11,8%) после лечения в течение 16 недель с режимом нанесения препарата дважды в неделю [64]. Более выраженное разрешение очагов АК отмечалось у пациентов со значительной местной реакцией. В связи с этим предполагается, что воспаление на месте лечения является механизмом действия имиквимода.

Химический пилинг - малоиспользуемый и более травмирующий метод лечения АК. Он может быть использован в качестве альтернативы для обработки обширной площади АК в области лица. Однако, отмечающиеся при этом боль, воспаление, риск образования рубцов и пигментации делают этот метод лечения резервным для пациентов со значительным поражением кожи лица и резистентностью к другим методам терапии [47, 65]. Эффективность химического пилинга зависит от используемого агента и в среднем составляет 75 %, с частотой рецидивов 25-35 % в течение одного года после лечения [47, 66, 67]. Химический пилинг или дермабразию можно рассматривать, если у пациента отмечается обширный процесс, и другие методы терапии были неэффективны [33].

В прошлом, для лечения АК часто использовались ретиноиды (системные и топические). Топические ретиноиды могут оказывать антиоксидантный эффект и сократить число фотоповрежденных клеток [68]. Однако эффективность ретиноидов подвергается сомнению в некоторых исследованиях, при этом указывается, что эта группа препаратов не имеет никаких клинических или профилактических эффектов при АК [69, 70, 71].

**Выбор метода лечения в особых ситуациях: новообразования с высоким риском малигнизации и в труднодоступных локализациях**

Для новообразований с высоким риском прогрессирования в рак кожи эксцизия или кюретаж дают возможность проводить гистоморфологическое исследование

материала [72]. Очаги АК в области губы, ушной раковины или века должны быть удалены хирургическим путем, так как при ПКР кожи данных локализаций отмечается высокий показатель метастазирования [73, 74]. Топическое лечение является оптимальным для новообразований в труднодоступных локализациях (например, в пределах уха, близко к глазу), если криотерапия или хирургические методы вызывают недопустимую травматизацию. Эксцизия является приоритетной в случае небольшого числа очагов АК у пациентов с ослабленным иммунитетом, то есть у больных после трансплантации органов и химиотерапии, у пациентов с ВИЧ-инфекцией, после лучевой терапии или наличием рака кожи в анамнезе. В лечении иммуно-носкомпроментированных пациентов с большим числом очагов АК можно рассматривать комбинацию абляционных и местных методов лечения. Недавние исследования эффективности лечения АК у больных, перенесших трансплантацию органа, показали, что достаточно эффективно и экономно лечение 3 % гелем диклофенака и 5 % имиквимодом [75, 76, 77, 78].

Лечение АК в области голени часто характеризуется плохой регенерацией и должно быть объединено со сдавливающей повязкой. Актинический кератоз на тыле кистей имеет особенность слабо отвечать на топическое лечение [72]. Поэтому в этих случаях может потребоваться расширенное местное лечение или предварительная обработка 5%-ой салициловой кислотой.

Согласно европейскому алгоритму по лечению АК, стратегия лечения и режим для любого пациента, в конеч-

ном счете остается на усмотрение врача, который должен сделать выбор, исходя из анамнеза пациента, его предпочтения и доступных вариантов лечения в настоящее время [33].

## Выводы

В заключении представленного обзора следует подчеркнуть, необходимость онкологической настороженности врачей не только относительно злокачественных новообразований кожи, но и предраковых (предопухольных) заболеваний [79, 80]. Это позволяет своевременно выявлять больных с предраком кожи, проводить их лечение, диспансерное наблюдение, а при подозрении на злокачественную трансформацию направлять на своевременное обследование.■

*Малишевская Н.П., д.м.н., профессор, руководитель научно-организационным отдела ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздрава России, г. Екатеринбург; Бакуров Е.В., аспирант ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздрава России; Пазина М. В., – к.м.н., младший научный сотрудник, ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздрава России, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку – Пазина Марина Владимировна – тел.: 89122890923*

## Литература:

- Акимов В.Г., Братцева Е.В. Современные методы лечения актинического кератоза // Вестник дерматологии и венерологии.- 2008.- № 2.- С. 43-48.
- Trakatelli M., Ulrich C., del Marmol V. et al. Epidemiology of nonmelanoma skin cancer (NMSC) in Europe: accurate and comparable data are needed for effective public health monitoring and interventions. *Br J Dermatol.*, 2007; 156(Suppl 3): 1-7.
- Frost C.A., Green A.C., Williams G.M. The prevalence and determinants of solar keratoses at a subtropical latitude (Queensland, Australia). *Br J Dermatol.*, 1998; 139: 1033-9.
- Memon A.A., Tomenson J.A., Bothwell J. et al. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. *Br J Dermatol.*, 2000; 142: 1154-9.
- Salasche S.J. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2000; 42(1 Pt 2): 4-7.
- Frost C.A., Green A.C. Epidemiology of solar keratoses. *Br J Dermatol.*, 1994; 131: 455-64.
- Marks R., Foley P., Goodman G. et al. Spontaneous remission of solar keratoses: the case for conservative management. *Br J Dermatol.*, 1986; 115: 649-55.
- Lichte V., Dennenmoser B., Dietz K., Hofner H.M., Schlagenhauff B., Garbe C., Fischer J., Moehrle M. Professional risk for skin cancer development in male mountain guides--across-sectional study. *J. Eur. Acad. Dermatol., Venereol.* 2010. Jul; 24(7):797-804.
- Quatresooz P., Pйrard-Franchimont C., Paquet P. et al. Crossroads between actinic keratosis and squamous cell carcinoma, and novel pharmacological issues. *Eur. J. Dermatol.*, 2008; 18(1): 6-10.
- Ackerman A.B. Solar keratosis is squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol.*, 2003; 139: 1216-7.
- Ackerman A.B., Mones J.M. Solar (actinic) keratosis is squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol.*, 2006; 155: 9-22.
- Heaphy Jr. MR., Ackerman A.B. The nature of solar keratosis: a critical review in historical perspective. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2000; 43(1 Pt 1): 138-50.
- Moy R.L. Clinical presentation of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2000; 42(1 Pt 2): 8-10.
- Sterry W., Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum. Guidelines for the Management of Actinic Keratoses. Source: <http://www.euroderm.org/>.
- Stockfleth E., Kerl H. Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Eur. J. Dermatol.*, 2006; 16(6): 599-606.
- Camacho-Martinez F.M. Актинический кератоз. В кн.: Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний / Под ред. А.Д. Кацамба, Т.М. Лотти; Пер. с англ. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – С.25-29.
- Glogau R.G. The risk of progression to invasive disease.

- J. Am. Acad. Dermatol., 2000; 42(1 Pt 2): 23-4.
18. Jorizzo J, Stewart D, Bucko A et al. Randomized trial evaluating a new 0.5% fluorouracil formulation demonstrates efficacy after 1-, 2-, or 4-week treatment in patients with actinic keratosis. *Cutis* 2002; 10: 335-9.
  19. Stockfleth E, Meyer T, Benninghoff B et al. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study to assess 5% imiquimod cream for the treatment of multiple actinic keratoses. *Arch. Dermatol.*, 2002; 138: 1498-502.
  20. Ulrich C, Christophers E, Sterry W et al. Skin diseases in organ transplant patients. *Hautarzt* 2002; 53(8): 524-33.
  21. Green A, Battistutta D. Incidence and determinants of skin cancer in a high-risk Australian population. *Int J Cancer* 1990; 46: 356-61.
  22. Czarnecki D, Meehan C.J., Bruce F et al. The majority of cutaneous squamous cell carcinomas arise in actinic keratoses. *J Cutan Med Surg* 2002; 6: 207-9.
  23. Mittelbronn M.A., Mullins D.L., Ramos-Caro F.A. et al. Frequency of pre-existing actinic keratosis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Int. J. Dermatol.*, 1998; 37: 677-81.
  24. Quaedvlieg P.J., Tirsi E., Thissen M.R. et al. Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones? *Eur. J. Dermatol.*, 2006; 16(4): 335-9.
  25. Reichrath J., Querings K. Histology of Epithelial Skin Tumors. In: *The Nucleolus*. Mark O.J. Olson, 2004.
  26. Кубанова А.А. Актинический кератоз. В Кн.: Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем: Руководство для практикующих врачей / А.А. Кубанова, В.И. Кисина и др. М.: Литерра, 2005. – С.433-435.
  27. McBride P., Neale R., Pandeya N., Green A. Sun-Related Factors, Betapapillomavirus, and Actinic Keratoses: A Prospective Study. *Arch. Dermatol.*, 2007 Jul; 143(7):862-8.
  28. Елькин В.Д. Избранная дерматология. Редкие дерматозы и дерматологические синдромы / В.Д.Елькин, Л.С.Митрюковский, Т.Г.Седова.- Пермь, 2004.- 946 с.
  29. Хэбиф Т.П. Кожные болезни: Диагностика и лечение / Томас П. Хэбиф; Пер. с англ.; Под общ. ред. акад РАМН, проф. А.А. Кубановой. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 672 с.
  30. Rowert-Huber J., Patel M.J., Forschner T. et al. Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J. Dermatol.*, 2007; 156(Suppl 3): 8-12.
  31. Venna S.S., Lee D., Stadecker M.J. et al. Clinical Recognition of Actinic Keratoses in a High-Risk Population. How Good Are We? *Arch. Dermatol.*, 2005; 141: 507-9.
  32. Helfand M., Gorman A.K., Mahon S. et al. Actinic keratoses, final report. OHSU Evidence-based Practice Centre. <http://www.cms.hhs.gov/coverage/download/8b3-t3.pdf> (last accessed 11 Jan 2007).
  33. Stockfleth E., Ferrandiz C., Grob J., Leigh I., Pehamberger H., Ker H. Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: a European Consensus. *Eur. J. Derm.* 2008; 6 (18), 651-9.
  34. Stern R.S., Bolshakov S., Nataraj A.J. et al. p53 mutation in nonmelanoma skin cancers occurring in psoralen ultraviolet a-treated patients: evidence for heterogeneity and field cancerization. *J. Invest. Dermatol.*, 2002; 119(2): 522-6.
  35. Szeimies R.M., Karrer S., Radakovic F.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): 258-62.
  36. Rivers J.K., Arlette J., Shear N. et al. Topical treatment of actinic keratoses with 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel. *Br J. Dermatol.*, 2002; 146: 94-100.
  37. Szeimies R.M., 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: 258-262/
  38. Chirello S.E. Cryopeeling (Extensive Cryosurgery) for Treatment of Actinic Keratoses: An Update and Comparison. *Dermatol. Surg.* 2000; 26: 728-732.
  39. Papadavid E., Stratigos A.J., Falagas M.E. Imiquimod: an immune response modifier in the treatment of precancerous skin lesions and skin cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8(11): 1743-55.
  40. Wollina U., Konrad H., Karamfilov T. Treatment of common warts and actinic keratoses by Er: YAG laser. *J. Cutan. Laser Ther.* 2001; 3: 63-66.
  41. Yu T.C., Rahman Z., Ross B.S. Actinic keratoses-surgical and physical therapeutic modalities. *Cutis*. 2003; 71: 381-384.
  42. Schwartz R.A. Therapeutic perspectives in actinic and other keratoses. *Int. J. Dermatol.* 1996; 35: 533-538.
  43. YFu W., Cockerell C. The Actinic (Solar) Keratosis. *Arch. Dermatol.* 2003; 139: 66-70.
  44. Jorizzo J.L. Current and novel treatment options for actinic keratosis. *J Cutan Med Surg* 2004; 8(Suppl. 3): 13-21.
  45. Epstein E. Does intermittent "pulse" topical 5-fluorouracil therapy allow destruction of actinic keratoses without significant inflammation? *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1998; 38(1): 77-80.
  46. Gupta A.K. The management of actinic keratoses in the United States with topical fluorouracil: a pharmaco-economic evaluation. *Cutis* 2002; 70: 30-6.
  47. Lawrence N., Cox S.E., Cockerell C.J. et al. A comparison of the efficacy and safety of Jessner's solution and 35% trichloroacetic vs 5% fluorouracil in the treatment of widespread facial actinic keratoses. *Arch. Dermatol.*, 1995; 131: 176-81.
  48. Levy S., Furst K., Chern W. A comparison of the skin permeation of three topical 0.5% fluorouracil formulations with that of a 5% formulation. *Clin Ther* 2001; 23: 901-7.
  49. Loven K, Stein L, Furst K, Levy S. Evaluation of the efficacy and tolerability of 0.5% fluorouracil cream and 5% fluorouracil cream applied to each side of the face in patients with actinic keratosis. *Clin Ther* 2002; 24(6): 990-1000.
  50. Robins P., Gupta A.K. The use of topical fluorouracil to treat actinic keratosis. *Cutis* 2002; 70:4-7.
  51. Eberle J., Fecker L.F., Forschner T. et al. Apoptosis pathways as promising targets for skin cancer therapy. *Br J. Dermatol.*, 2007; 156(Suppl 3): 18-24.
  52. Gebauer K., Brown P., Varigos G. Topical diclofenac in hyaluronan gel for the treatment of solar keratoses. *Australas J. Dermatol.*, 2003; 44: 40-5.
  53. Rivers J.K., McLean D.I. An open study to assess the efficacy and safety of topical 3% diclofenac in a 2.5% hyaluronan acid gel for the treatment of actinic keratoses. *Arch. Dermatol.*, 1997; 133: 1239-42.
  54. Wolf Jr. J.E., Taylor J.R., Tschen E. et al. Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses. *Int. J. Dermatol.*, 2001; 40: 709-13.
  55. Patel M.J., Stockfleth E. Does progression from actinic keratosis and Bowen's disease end with treatment: diclofenac 3% gel, an old drug in a new environment? *Br J. Dermatol.*, 2007; 156(Suppl 3): 53-6.
  56. Лотти Т., Росси Р., Адашкевич В.П., Козловская В.В. Применение местной фотодинамической терапии в дерматологии // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2008.- № 4.- С. 55-59.
  57. Morton C.A., Brown S.B., Collins S. et al. Guidelines

- for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol*, 2002; 146: 552-67.
58. Pariser D.M., Lowe N.J., Stewart D.M. et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicenter trial. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2003; 48: 227-32.
  59. Szeimies R.M., Radakovic S., Calzavara-Pinton P.G. et al. A prospective, randomized study comparing photodynamic therapy with Metvix® to cryotherapy in actinic keratoses. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.*, 2000; 14: 235.
  60. Babilas P., Landthaler M., Szeimies R.M. Photodynamic therapy in dermatology. *Eur. J. Dermatol.*, 2006; 16(4): 340-8.
  61. Radakovic-Fijan S., Blecha-Thalhammer U., Kittler H. et al. Efficacy of 3 different light doses in the treatment of actinic keratosis with 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy: a randomized, observer-blinded, inpatient, comparison study. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2005; 53(5): 823-7.
  62. Marmur E.S., Schmults C.D., Goldberg D.J. A review of nonmelanoma skin cancer. *Dermatol Surg* 2004; 30(2 Pt 2): 264-71.
  63. Stockfleth E., Christophers E., Benninghoff B. et al. Low incidence of new actinic keratoses after topical 5% imiquimod cream treatment: a long-term follow-up study. *Arch. Dermatol.*, 2004; 140: 1542.
  64. Lebwohl M., Dinehart S., Whiting D. et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from two phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2004; 50: 714-21.
  65. Witheiler D.D., Lawrence N., Cox S.E. et al. Long-term efficacy and safety of Jessner's solution and 35% trichloroacetic acid vs 5% fluorouracil in the treatment of widespread facial actinic keratoses. *Dermatol Surg* 1997; 23: 191-6.
  66. Otley C.C., Roenigk R.K. Medium-depth chemical peeling. *Semin Cutan Med Surg* 1996; 15: 145-54.
  67. Stone P.A. The use of modified phenol for chemical face peeling. *Clin Plast Surg* 1998; 25: 21-44.
  68. Sorg O., Tran C., Saurat J.H. Cutaneous vitamins A and E in the context of ultraviolet- or chemically-induced oxidative stress. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001; 14: 363-72.
  69. Campanelli A., Naldi L. A retrospective study of the effect of long-term topical application of retinaldehyde (0.05%) on the development of actinic keratosis. *Dermatology* 2000; 205: 146-52.
  70. Humphreys T.R., Werth V., Dzubow L. et al. Treatment of photodamaged skin with trichloroacetic acid and topical tretinoin. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1996; 34: 638-44.
  71. Odom R. Managing actinic keratoses with retinoids. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1998; 39(2 Pt 3): S74-S78.
  72. Ehrig T., Cockerell C., Piacquadro D. et al. Actinic keratoses and the incidence of occult squamous cell carcinoma: a clinical-histopathologic correlation. *Dermatol Surg* 2006; 32: 1261-5.
  73. Petrovich Z., Parker R.G., Luxton G. et al. Carcinoma of the lip and selected sites of head and neck skin. A clinical study of 896 patients. *Radiother Oncol* 1987; 8(1): 11-7.
  74. Rowe D.E., Carroll R.J., Day Jr. C.L. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1992; 26(6): 976-90.
  75. Graham G.F. Cryosurgery in the management of cutaneous malignancies. *Clin Dermatol* 2001; 19: 321-7.
  76. Rosso J.Q. An update on newer topical therapies for actinic keratoses: advances and applications. *J. Drugs Dermatol.*, 2003; 2(1): 35-9.
  77. Ulrich C., Hackethal M., Ulrich M., Howorka A., Forschner T., Sterry W., Stockfleth E. Treatment of multiple actinic keratoses with topical diclofenac 3% gel in organ transplant recipients: a series of six cases. *Br J Dermatol.*, 2007; 156(Suppl 3): 40-2.
  78. Ulrich C., Bichel J., Euvrard S., Guidi B., Proby C.M., van de Kerkhof P.C., Amerio P., Rummnevig J., Slade H.B., Stockfleth E. Topical immunomodulation under systemic immunosuppression: results of a multicentre, randomized, placebo-controlled safety and efficacy study of imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratoses in kidney, heart, and liver transplant patients. *Br J Dermatol.*, 2007; 157(Suppl 2): 25-31.
  79. Малишевская Н.П. Клиническое и эпидемиологическое значение предопухолевого фона в развитии злокачественных новообразований кожи // В кн.: Злокачественные новообразования кожи: заболеваемость, ошибки диагностики, организация раннего выявления, профилактика / Н.В. Кунгуров, Н.П. Малишевская, М.М. Кохан, В.А. Игликов - Курган: Изд-во «Заураль», 2010. - С.91-124.
  80. Малишевская Н.П., Кунгуров Н.В., Молочков В.А. и соавт. Организационная технология взаимодействия кожно-венерологической и онкологической служб по оказанию специализированной помощи больным с предопухоловой и злокачественной патологией кожи // Методические указания № 2003/60.- М., 2003.- 23 с.