

Aktinická keratóza – obligátna prekanceróza kože?

Actinic keratosis – a skin precancerous disease?

Adamicová, K.¹, Fetisovová, Ž.², Péč, M.³

¹Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

²Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

³Ústav biológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

korešpondencia: adamicova@jfm.uniba.sk

Súhrn

Aktinická keratóza, pôvodne zaraďovaná medzi bežné prekancerózy, sa dnes niektorými autormi považuje za včasnú neoplastickú chorobu (carcinoma in situ). V literatúre je uvádzaná aj ako solárna keratóza. Ide o veľmi častú chorobu starších ľudí, zvyčajne mnohopočetnú na oslnených miestach kože. Existuje fenotypická rozmanitosť histologického obrazu a pomerne častý prechod do invazívnych karcinómov kože.

Autori v práci prezentujú súbor aktinických keratóz diagnostikovaných v jednom roku v Konzultačnom centre bioptickej diagnostiky kožných ochorení na Ústave patologickej anatómie UK Bratislava JLF a UNM Martin.

Kľúčové slová: aktinická keratóza, prekanceróza, skvamocelulárny karcinóm, bazocelulárny karcinóm

Abstract

Actinic keratosis (AK), initially ranked among common precanceroses, is regarded nowadays by some authors as an early neoplastic disease (carcinoma in situ). In literary sources it is also referred to as solar keratosis. It is a very common disease of the elderly with multiple occurrence on the places of the skin exposed to the solar radiation. There exists a phenotypical histological variety and a relatively frequent transition into invasive skin carcinomas.

In this paper, the authors present a file of actinic keratoses diagnosed within one year in the Consultation Centre for Bioptical Diagnostics of Skin Diseases in the Institute of Pathological Anatomy of Comenius University, Bratislava JLF and UNM Martin.

Key words: actinic keratosis, precancerosis, squamocellular carcinoma, basocellular carcinoma

Úvod

Aktinická keratóza (AK), nazývaná aj „solárna keratóza“ alebo „senilná keratóza“, je tradične zaraďovaná do skupiny prekanceróz kože. Podľa Svetovej zdravotníckej organizácie ide o bežnú intraepidermálnu neopláziu slnkom poškodennej kože, s rôzne vyjadrenou atypiou keratinocytov [1]. Má vzhľad drsného šupinatého ložiska alebo ložiska s krustou na povrchu. Klinicky sú ložiská lepšie palpovateľné, než viditeľné. AK vzniká v takých topografických oblastiach kože, ktoré sú vystavené slnečnému žiareniu a viac u ľudí so svetlou pleťou. AK sa najčastejšie vyvíja v miestach poškodenia kože UV žiarením najčastejšie u ľudí, ktorí sa často opaľujú na slnku alebo v soláriách. AK sú známe prekancerózy kože. Bez terapie sa z nich vyvíjajú kožné karcinómy a to najčastejšie skvamocelulárny karcinóm (v 20 % prípadoch), menej často bazocelulárny karcinóm resp. iné typy kožných karcinómov. Početnosť vzniku AK stúpa mohutnosťou expozície UV žiarenia počas života a je preto oveľa častejšia u starších ľudí. Ložisko charakteru „šmirgľa“ môže byť tmavé, svetlé, opáleno-svetlohnedé, ružové, červené alebo kombinované. Nie je výnimkou, keď AK má rovnakú farbu, ako je farba okolitej kože [2].

AK nebývajú veľké. Najčastejšie majú 2 – 6 mm, niekedy sú však aj prípady s veľkosťou niekoľkých centimetrov.

Najčastejšie postihnutými sú oblasti tváre, uší, hrudníka, chrbtov rúk a pery. Môžu byť solitárne, ale vyskytujú sa najmä mnohopočetne [3].

Patogenéza

AK vzniká u ľudí bielej populácie ako následok excesívneho účinku UV žiarenia, najmä UVB frakcie (280 – 320 nm) a to s latenciou približne 10 – 20 rokov. Bielej rase chýba väčší protektívny účinok, spôsobený menším množstvom epidermálneho melanínu, oproti tmavším rasám. AK sú bežné u jedincov so zvýšenou senzitivitou na efekt UV žiarenia, ako napr. možno zistiť u albínov, či pacientov so xerodermapigmentosumom. Taktiež pracovníci, vykonávajúci činnosť v exteriéroch na slnečných lokalitách, majú vyššie riziko vzniku AK (farmári, námorníci) [4]. V poslednom období sa opisuje zvýšený výskyt AK u detí, ktoré sú vystavované intenzívnemu slnečnému žiareniu. Podobne je zaznamenaný vyšší výskyt AK u pacientov liečených hydroxyureou [2]. Má sa za to, že pôsobením UV žiarenia dochádza k zmene genetického materiálu (somatická mutácia) epidermálnych buniek s následnou premenou na atypické bunky. Tieto atypické bazaloidné bunky prestupujú normálnu štruktúru epidermy

a vedú k poruchám rohovatenia. Ak endofyticky preniknú cez bazálnu membránu a infiltrujú kórium, vzniká infiltratívny karcinóm (Braun-Falco). AK geneticky vykazuje vyšší počet anuploidie buniek s výnimkou klonálnych karyotypických abnormít a často sa stráca heterozygotnosť 17p, 17q, 9p a 9q, a vykazuje instabilitu mikrosatelitov. Zároveň sa zvyšuje podiel mutácií na CDKN2 a p53 [5]. Táto zmena, mutácia p53, býva detegovaná vo väčšine prípadov AK v kaukazskej rase (75 – 80 %), kým u aziatov je výskyt mutácie p53 signifikantne nižší (20 – 30 %) [6]. Expresia CD95 (Fas)

je redukovaná v AK, pri porovnaní s jej expresiou v slnkom poškodennej koži bez dysplázie. Pacienti s nulovým glutation-S-tran-sferázovým M1 fenotypom majú zvýšené riziko vývoja AK. Bezprostredný priamy účinok UV žiarenia na vznik AK bol opakovane dokázaný aj na laboratórnych zvieratách. Iradiácia priamo poškodzuje DNA keratinocyту a nepriamo suprimuje imunologický dohľad (numerická redukcia Langerhansových buniek, supresia tumor suprimujúcich génov p53). Fotokancerogenéza pokračuje expanziou mutovaných klonov buniek, hyperproliferáciou a stratou apoptózy [2, 7, 8].

Tabuľka č. 1 • Klinické varianty AK

Typ	Opis
Klasická (bežná)	Biela, šupinatá makula, papula, ložisko rôznej hrúbky s erytémom
Hypertrofická (hyperkeratotická)	Hrubé šupiny na povrchu ložiska adherujúce k erytematóznemu ložisku
Atrofická	Hladká lézia, so zmenou farby ložiska
AK s "cornu cutaneum"	Kónická rohová prominujúca lézia
Pigmentová	Hnedá lézia, podobná ako solárne lentigo alebo lentigo maligna
Aktinická chelitída	Šupinaté ložisko na pere s pocitom suchosti
Bowenoidná	Solitárne erytematózne ložisko s ostrejším ohraničením

Prítomnosť ulcerácie, nodularity alebo krvácania je vždy podozrivá z malígnej transformácie AK. Zvýšené riziko malignizácie AK sa hodnotí podľa tzv. IDRBEU (akronym vytvorený z anglických výrazov: Induration/Inflammation, Diameter, Rapid Enlargement – rýchly rast, Bleeding – krvácanie, Erythema, Ulceration). Bežne je AK diagnostikovaná spoľahlivo klinikom už makroskopicky. Keďže v niektorých prípadoch je diferenciálna diagnostika medzi AK a malígnym nádorom kože problematická, táto lézia je často excidovaná s cieľom určenia jednoznačnej biopptickej diagnózy [2].

Bioptická diagnóza

V prípadoch, keď je AK väčšia ako v bežných prípadoch, t.j. nad 6 mm, keď je výrazne zhrubnutá, krváca, alebo pacient udáva rýchlejšiu zmenu veľkosti a charakteru lézie, je potrebné bioptické vyšetrenie. Najčastejším diagnostickým problémom býva odlišenie zmenenej AK od skvamocelulárneho karcinómu, ale aj od ďalších entít, ako napr. seborrhoickej keratózy, bazocelulárneho karcinómu,

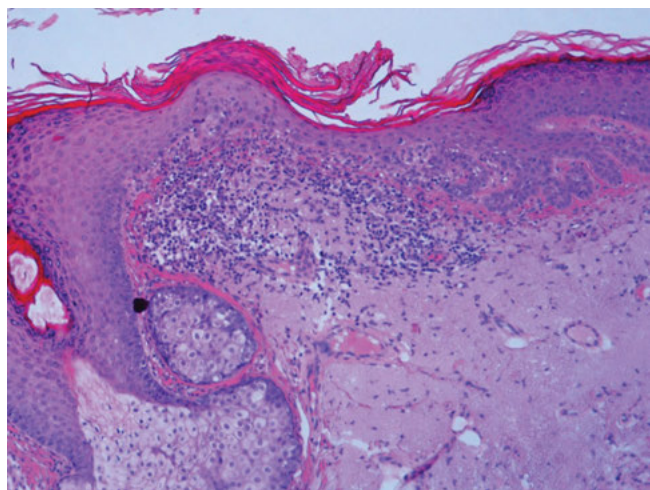
lichenoidnej keratózy, porokeratózy, vírusových bradavíc, zápalových dermatóz alebo od malígneho melanómu.

Odber excízie pre bioptickú diagnózu sa niekedy odporúča metódou „shave“ alebo „punch“. Menšie lézie AK je vždy vhodnejšie chirurgicky extirpovať, čo predstavuje nielen diagnostický, ale aj terapeutický výkon. Histologické vyšetrenie v typických prípadoch nie je komplikované. Biopтик nachádza skupiny atypických keratinocytov s hyperpigmentáciou a/alebo s pleomorfnými jadrami najmä v bazálnej časti epidermy. Na povrchu býva hrubá ortokeratóza s ložiskami parakeratózy. V epiderme sa stráca normálna stratifikácia a možno pozorovať cytologické atypie, rozšírenie intercelulárnych priestorov, abnormálne veľké jadrá keratinocytov a pod. Pod bazálnou membránou býva výrazná nešpecifická zápalová reakcia. V okolitej koži sú aktinické zmeny rôzneho stupňa, najmä výrazná bazofilná degenerácia dermy (Obr. 1, 2).

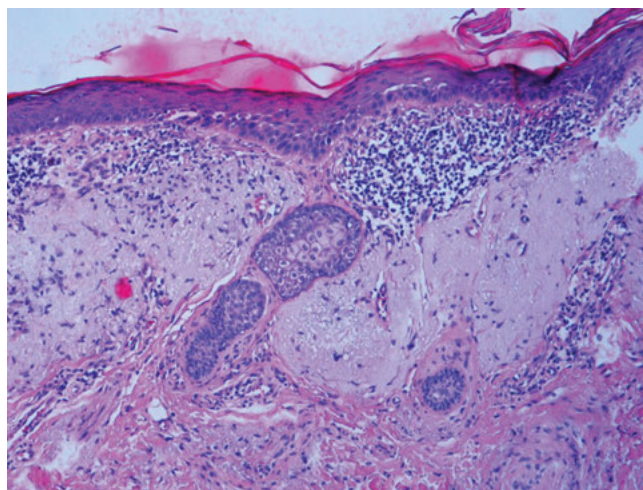
Tento histologický opis býva modifikovaný v niektorých léziách, ktoré možno podľa atypických keratinocytových proliferácií rozdeliť do siedmich hlavných histologických variantov AK [9].

Tabuľka č. 2 • Histologické varianty AK

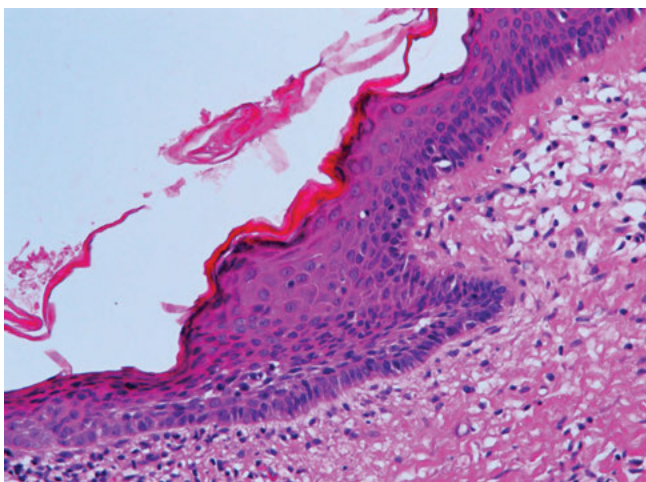
Typ	Opis
Hypertrofická	Výrazná hyperkeratóza s parakeratózou. V stratum germinativum Malphigii je strata polarita, pleomorfia a anaplázia. Môže byť prítomná nenádorová akantotická proliferácia epidermy.
Atrofická	Mierna hyperkeratóza a atrofické zmeny epidermy. Bazálna vrstva obsahuje bunky s veľkými hyperchrómnymi jadrami, s hustým nakopením buniek. Tieto bunky proliferujú v úzkych "duct-like" štruktúrach do dermy.
Lichenoidná	Obsahuje typický lichenoidný zápalový infiltrát prekrývajúci dermo-epidermovú junkciu, cytoidné telieska, bakuolárnu degeneráciu bazálnych buniek, inkontinenciu melanínu.
Akantolytická	Dyskeratotické bunky s ruptovanými intercelulárnymi mostíkmi vytvárajú v najpovrchnejšej vrstve epidermy štrbiny alebo lakúny.
Bowenoidná	Histologicky nerozlišiteľná lézia od m. Bowen. Ide o ložiská atypie postihujúce celú hrúbku epidermy. Okolie lézie je s aktinickými zmenami kože.
Epidermolytická	Prítomnosť granulárnej degenerácie.
Pigmentová	So zvýšenou prítomnosťou melanínu v bazálnej časti epidermy.



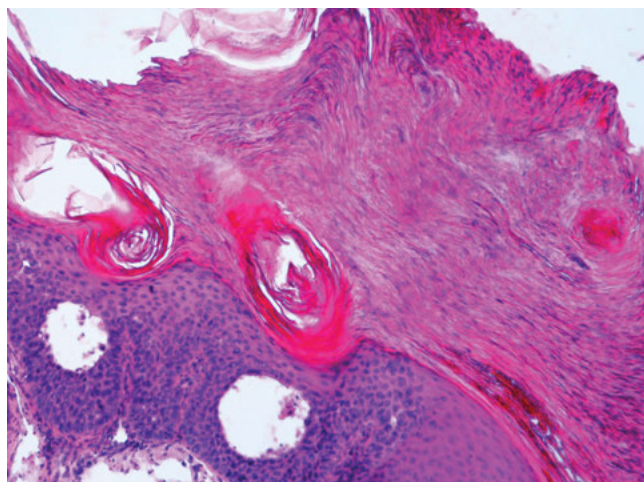
Obr. 1 • Typický histopatologický obraz aktinickej keratózy. Rôzne hrubá epiderma s „akantotickými púčikmi“ (vpravo), so „single cell“ dyspláziou keratinocytov, s hrubou vrstvou kompaktnej keratózy s ložiskami parakeratózy a so stredne intenzívnym zápalovým infiltrátom hornej dermy s výraznou bazofilnou degeneráciou (HE, 1000x)



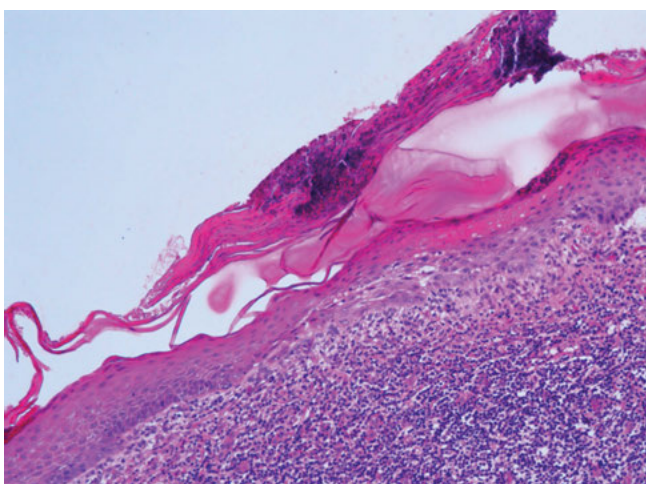
Obr. 2 • Bazofilná degenerácia kória a atrofický typ aktinickej keratózy, bez postihnutia adnexálneho epitelu (HE, 100x)



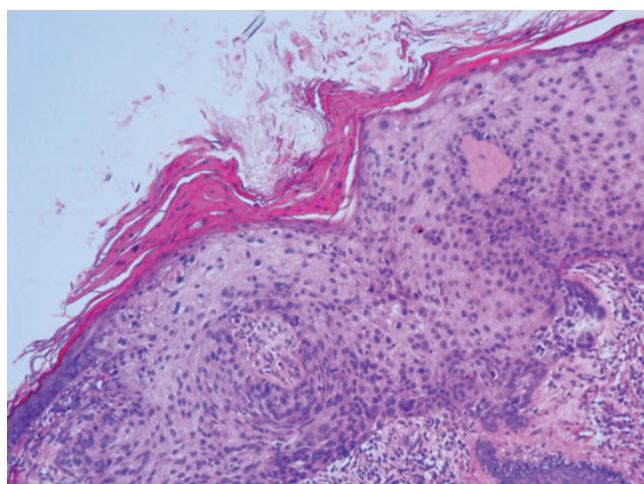
Obr. 3 • Hyperplázia rezervných buniek v aktinickej keratóze (HE, 150x)



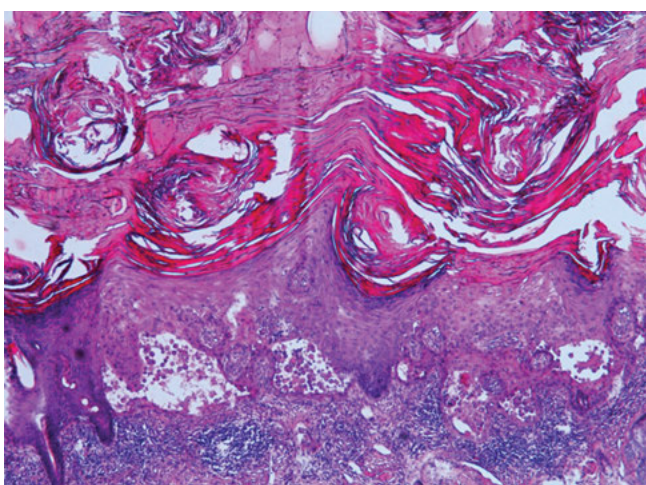
Obr. 4 • Hyperkeratotický typ aktinickej keratózy (HE, 200x)



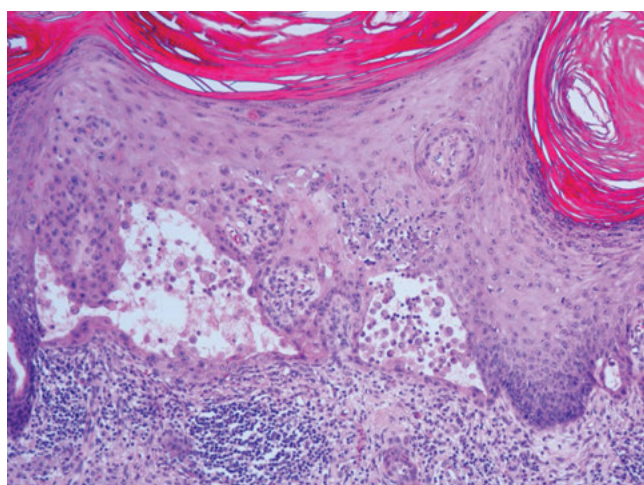
Obr. 5 • Atrofický typ aktinickej keratózy (HE, 100x)



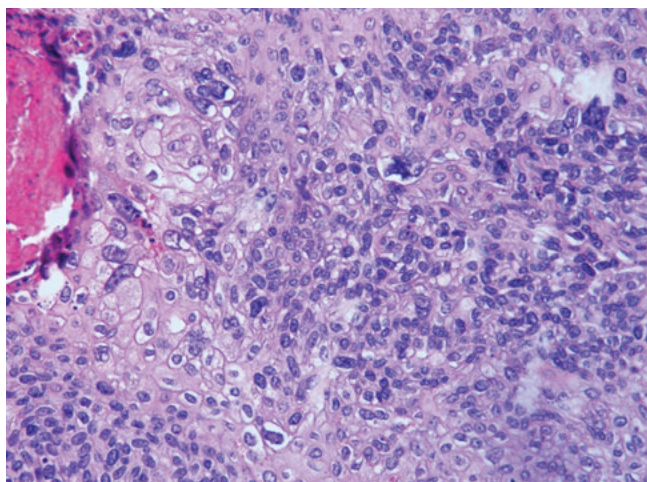
Obr. 6 • Parakeratóza, hyperplázia epidermy s dyspláziou keratinocytov a zápalový infiltrát v hornej derme. Hyperplastický typ aktinickej keratózy (HE 150x)



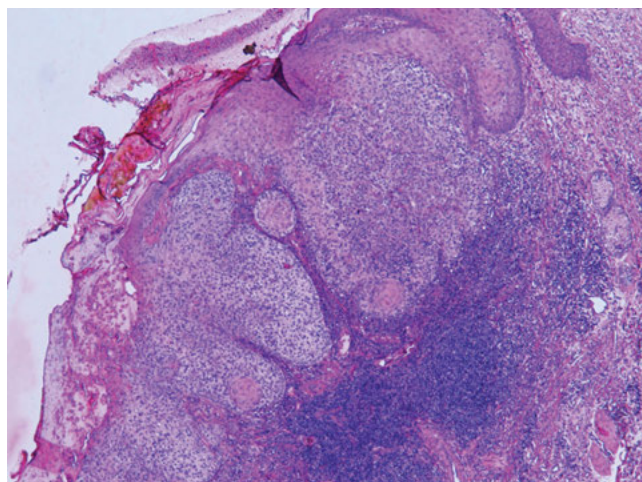
Obr. 7 • Hyperkeratóza akantolytického typu aktinickej keratózy (HE, 150x)



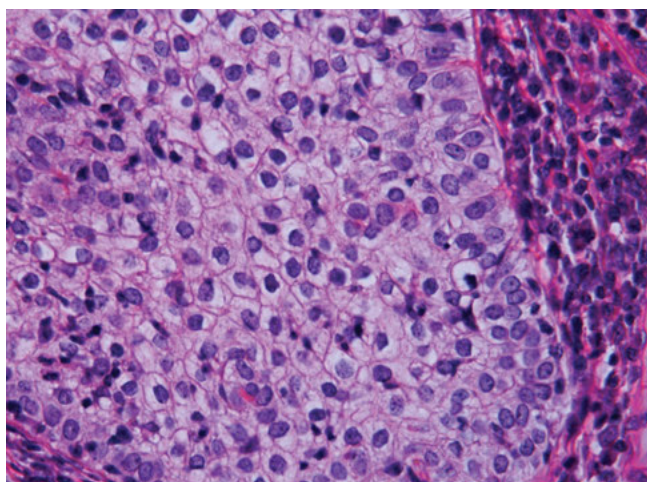
Obr. 8 • Akantolytický typ aktinickej keratózy (HE 200x)



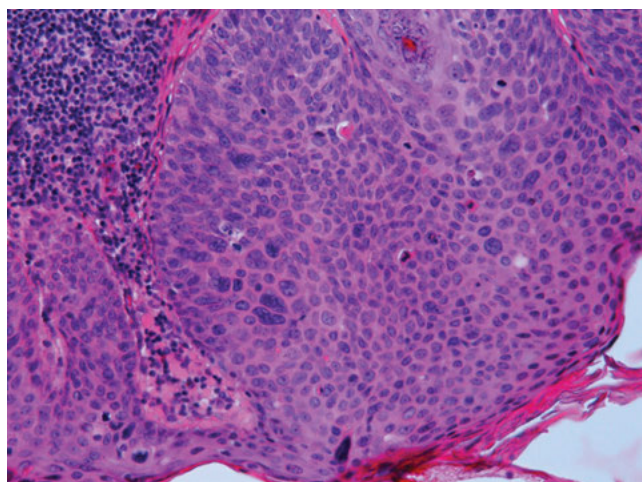
Obr. 9 • Ťažká dysplázia, „carcinoma in situ“ v aktinickej keratóze (HE, 400x)



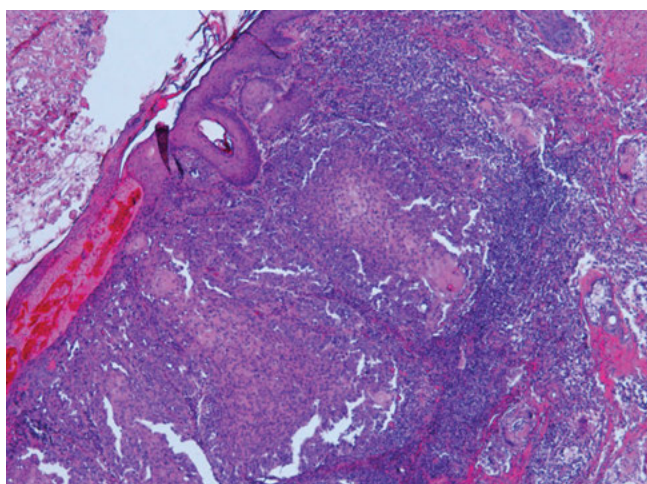
Obr. 10 • Aktinická keratóza s „clearcell“ ložiskami (HE, 100x)



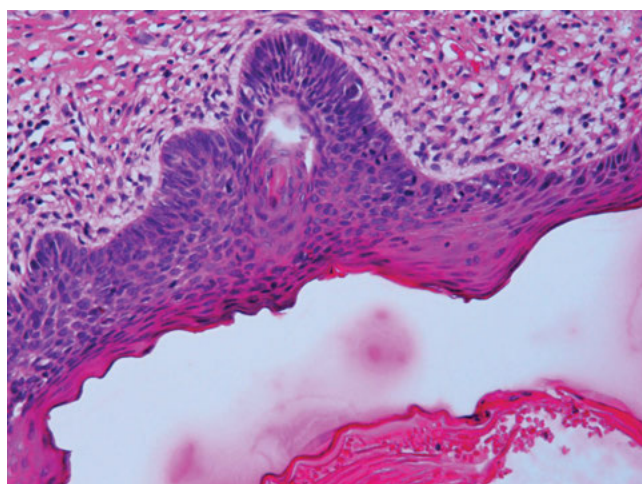
Obr. 11 • Detail „clearcell“ aktinickej keratózy (HE, 400x)



Obr.12 • Bowenoidný typ aktinickej keratózy „carcinoma in situ“ (HE, 200x)



Obr. 13 • Skvamocelulárny karcinóm v teréne aktinickej keratózy (HE, 50x)



Obr. 14 • Aktinická keratóza s prechodom do ložiska bazocelulárneho karcinómu (HE, 100x)

Výskyt AK v materiáli Ústavu patologickej anatómie UK Bratislava JLF Martin v rokoch 2013– 2014

Vyšetřili sme 79 prípadov histologicky hodnotených ako aktinická keratóza. Išlo o excízie kože od 40 žien (vyšetřených 42 excízií) a 32 mužov (vyšetřených 37 excízií). Vek pacientov bol od najmladšej 38-ročnej ženy resp. 44-ročného muža až po 90-ročného muža

resp. 91-ročnú ženu. Priemerný vek bol u mužov 69 rokov a u žien 70 rokov. Lokalizáciu diagnostikovaných lézií sme zoradili do tabuľky č. 3 v oblastiach podľa topografických kódov, podľa ktorých sa zaraďujú karcinómy kože (C44.0-9) resp. benigne nádory kože (D23.0-9). Ani jeden z nádorov nezasahoval do viacerých definovaných oblastí (.8 – 0) a žiadnej lézii nechýbalo topografické zaradenie (.9 – 0).

Tabuľka č. 3 • Lokalizácia diagnostikovaných aktinických keratóz u mužov a žien

Lokalizácia	Muži	Ženy
.0 (pera)	2	4
.1 (mihalnica)	0	1
.2 (ušnica)	2	0
.3 (nešpecifikovaná časť tváre)	15	25
.4 (hlava a krk)	13	1
.5 (hrudník)	1	0
.6 (horná končatina)	3	7
.7 (dolná končatina)	1	4
Spolu	37	42

V biopsicky vyšetřených 79 AK sme v 16 prípadoch (20,2 %) zistili aj niektorý z epidermálnych karcinómov kože a to „carcinoma in situ“,

skvamocelulárny karcinóm, bazocelulárny karcinóm a v jednom prípade metatypický karcinóm (Tabuľka č. 4).

Tabuľka č. 4 • Nález karcinómov v teréne aktinickej keratózy

Typ	Muži	Ženy
AK + CIS	4	3
AK + SCC	2	1
AK + BCC	2	3
AK + iné (metatypický CA)	1	0
Spolu	9	7

Diskusia

Vznik skvamocelulárneho karcinómu (SCC) na podklade AK je veľmi častý (viac ako 80 %) [10]. Výskyt SCC na podklade AK sme zistili aj v našom sledovaní, avšak v 7 prípadoch išlo o CIS a v troch prípadoch o invazívny SCC. Pri tejto malignizácii sa predpokladá delécia chromozómu 9p21, pri kódovaní p16 tumor supresorového génu (CDKN2A). Taktiež býva prítomná aktivácia rasonkogénu regulujúceho stratu p53 tumor supresorového génu a úbytok zápalovej celulizácie v AK, čo môže byť predpokladom vzniku invazívneho karcinómu [5, 6, 7, 11]. Nadprodukcia p16 sa spája so vznikom CIS, avšak nie je dokázaná pri

vzniku AK. UV žiarením indukovaná imunosupresia taktiež môže zohrávať úlohu pri vzniku karcinómu, ale táto rola nie je detailne preskúmaná. Existujú štúdie, v ktorých sa zistilo, že pacienti s transplantáciou obličiek majú zvýšené riziko vývoja AK s transformáciou do SCC [2].

V súčasnosti neexistuje žiadny dôkaz pre vznik AK a jej karcinomatóznú premenu spôsobenú Epstein-Barrovej vírusom, alebo herpesvírusom 8, avšak dokázané je široké spektrum HPV typov u AK, a to tak u imunokompetentných, ako aj imunosuprimovaných pacientov. Tieto vírusy bývajú detegované iba v najpovrchnejších vrstvách epidermy [2, 12].

Existujú pestré histopatologické fenotypy AK. Všetky obsahujú črty epitelovej dysplázie a to od miernych zmien v dolnej tretine epidermy, až po „carcinoma in situ“ (CIS), často s povrchovými ložiskami parakeratózy. Pokus určiť stupeň dysplázie ako keratinocytová intraepidermálna neoplázia (KIN) v prípadoch AK, analogicky, ako sa určuje CIN u čapíka maternice, nemá význam, ako opakovanne zistili viaceré výskumné tímy. KIN nemusí byť prítomná v predchodoch vzniku invazívneho SCC z AK [2, 10, 13].

Jedným z osobitých typov AK je jej hyperkeratotická/hyperplastická forma. Typické pre túto formu AK je hrubá vrstva alterujúcej parakeratózy a kompaktnej ortokeratózy. Ložiská dysplastického epitelu sa striedajú s ložiskami epitelu bez dysplázie so „zátkovaním“, zvyčajne v oblasti folikulárnych ostíí a ostíí potných žliaz (Freudentalov tunel či „Freudenthaltunnel“). Ďalším typom AK je proliferatívna aktinická keratóza s typickým „budding“, čo znamená proliferácia okrúhlych (púčikov) výbežkov epidermy do papilárnej dermy. Niektoré AK sú atrofické a niektoré majú známky akantolýzy. Táto akantolytická (pseudoglandulárna) forma AK môže niekedy pripomínať m. Darier. V prípadoch, keď v celej hrúbke epidermy AK nachádzame dysplastické keratinocyty, léziu klasifikujeme ako Bowenoidný typ AK alebo „carcinoma in situ“. Bowenoidný typ AK je spojený so stratou desmozómov a hemidesmozómov, čo je príčinou agresívnejšieho správania sa tohto typu AK. Typ AK označovaný ako „jasno bunkový typ AK“ (clearcell AK), vyjadruje väčšiu prítomnosť glykogénu, čo je niekedy dôkazom pre epidermolytický typ AK [1, 2].

Derma pod AK a v okolí takmer vždy ukazuje výrazné zmeny solárnej elastózy (bazofilnej degenerácie) a ektatické cievy horného vaskulárneho plaxu. Obligátnou súčasťou všetkých typov AK je výrazná prevažne lymfocytová alebo zmiešaná lymfocytovo-histiocytová zápalová infiltrácia hornej dermy. Táto celulizácia často prekrýva zmeny na úrovni dermo-epidermovej junkcie, ako napr. vakuolárnu dystrofiu bazálnych buniek epidermy a výskyt apoptotických (cytoïdných) teliesok. Tieto zmeny charakterizujú tzv. lichenoidnú AK. V rámci diferenciálnej diagnózy od iných lichenoidných zmien kože je dôležitý výskyt atypických jadier v keratinocytochlichenoidnej AK. Pagetoidný typ AK je zriedkavý a keď je prítomný, ide zvyčajne o CIS. Histopatologický obraz pagetoidnej AK je charakterizovaný výskytom jednotlivých dysplastických keratinocytov, alebo ich drobných skupiniek v epiderme. Pripomína extra mamárnu Pagetovu chorobu, od ktorej by mala byť takáto AK diferenciálno-diagnosticky odlišená [1, 2, 9, 11].

AK môže byť pigmentovaná. Melanín býva nepravidelne zvýšený v množstve v bazálnej časti epidermy, ako aj v keratinocytoch a v histiocytových melanofógoch dermy, čo niektorí autori označujú ako pigment šíriaca AK. V takýchto prípadoch je potrebné byť opatrný pri biopтической diagnostike a jednoznačne odlišiť túto léziu od in situ melanómu lentigo maligna (LM). Najspôľahlivejšie vylúčime LM použitím imunohistochemických postupov, teda negativitou S-100 proteínu, antigénu Melan A a HMB-45. AK vznikajúce u imunosuprimovaných pacientov sú často výrazne hyperkeratotické, s konfluujúcou vrstvou parakeratózy a početnejšími mitózami. Početné mitózy charakterizujú tiež AK u mladších pacientov, najmä mužov. V posledných rokoch sa zistila korelácia medzi expresiou tenascinou a výskytom stupňa dysplázie v AK [1, 14].

Diferenciálna diagnostika

Najbežnejším problémom v praxi je histopatologické odlišenie proliferujúcej AK od incipientného SCC. Takmer všetky patologické črty sú u oboch lézií podobné (atypické keratinocyty, „single“ alebo v malých skupinkách), s výraznou stromálnou reakciou, ktorá môže prekryť mikroinvazivitu SCC). Pri podozrení na malígny zvrät AK je potrebné vykonať sériové zrezanie lézie. Vykonáva sa to aj v tých prípadoch, keď v klinickej praxi odlišenie týchto dvoch lézií nie je až tak významné, pretože obidve lézie sa extirpujú kompletne „in toto“.

Odlíšenie AK od superficiálneho BCC je tiež niekedy komplikované. Definitívne pomôže imunohistochemický dôkaz bcl-2 a Ber-EP4. Obidve metódy sú pozitívne u BCC a negatívne u AK [1, 2, 9, 12, 13, 14].

Záver

Považovať aktinickú keratózu napr. s minimálnou dyspláziou keratinocytov za počínajúci karcinóm by nebolo vhodné. Klinický vývoj AK môže pretrvávajúť veľmi dlhú dobu bez zmeny, ba dokonca môže spontánne regresovať, čo nie je bežné pri pravých neopláziách [13]. V klinickej praxi je dôležité AK rozpoznať a postupovať podľa platných ablatívnych či neablatívnych liečebných modalít. V prípade pozitívnej biopsie s nálezom karcinómu v AK je potrebné pacienta dispenzarizovať a poučiť o preventívnych zmenách v životnom štýle.

Literatúra

- James, C., Crawford, R.I., Martinka, M., Marks, R.: Actinickeratosis In: Pathology and Genetics Skin Tumours, Ed. LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A., World Health Organization Classification of Tumours, IARC Press Lyon 2006, 30 – 33.
- Calonje, E., Brenn, Th., Lazar, A., McKee, P.H.: Tumoursofthesurfaceepithelium. In: McKee Pathology of the skin. Rd. Calonje, E., Brenn, Th., Lazar, A., McKee, P.H.: 4th Ed. ElsevierLimited 2012, 1076 – 1150.
- Poláková, K.: Účinky topického imunomodulátoru (imiquimodu) v liečbe aktinickej keratózy. Dermatol. Prax, 2009, 3(4):148 – 150.
- Salasche, S.J.: Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. J Am AcadDermatol. Jan 2000; 42(1 Pt 2):4 – 7.

5. Kanellou, P., Zaravinos, A., Zioga, M., Stratigos, A., Baritaki, S., Soufla, G. et al.: Genomic in stability, mutations and expression analysis of the tumour suppress orgenes p14(ARF), p15(INK4b), p16(INK4a) and p53 in actinic keratosis. *CancerLett.* Jun 8 2008; 264(1):145 – 161.
6. Einspahr, J., Alberts, D.S., Aickin, M., Welch, K., Bozzo, O., Grogan, T., Nelson, M.: Expression of p53 protein in actinic keratosis, adjacent, normal-appering, and non-sun-exposed human skin. *CancerEpidemiolBiomarkersperv* 1997, 6(8), 583 – 587.
7. Stanimirovič, A., Čupič, H., Bošnjak, B., Krušlin, B., Belicza, M.: Expression of p53, bcl-2 and growth hormone receptor in actinic keratosis, hypertrophic type. *ArchDermatolRes*, 2003, 295:102 – 108.
8. Dan, X., Ruihong, Y., Hua, G., Tongyun, L., Ying, T., Zhi, Y., Li, H.: The effect of ultraviolet radiation on the transforming growth factor beta1/Smads pathway and p53 in actinic keratosis and normal skin. *ArchDermatolRes*, 2013, 305(9), 777 – 786.
9. Coleman, N.M., Reed, J.A.: Actinic keratosis Pathology: 20. 04. 2015 <http://emedicine.medscape.com/article/1976538-overview>
10. Burgdorf, W., Plewig, G., Wolff, H., et al.: Braun-Falco's Dermatology. : 3rd ed. Heidelberg: Springer – Verlag, 2009. 1712 s., ISSN.
11. Grizzle, W., Srivastava, S., Manne, U.: The biology of incipient, pre-invasive or intra epithelial neoplasia. *CancerBiomark.* 2011. 9 (1 - 6), s. 21 – 39.
12. Macbeth, A., Grindlay, D., Williams, H.: What's new in skin cancer? Ananalysis of guidelines and systematic reviews published in 2008-2009. *ClinExpDermatol.* 2011, 36 (5), s. 453 – 458.
13. Bartoš, V., Adamicová, K., Péč, M.: Aktinická keratóza: poznatky o biologickom správaní a klinicko-patologických aspektoch ochorenia z pohľadu bioptika. *PraktLék*, 2011, 91(11) s. 648 – 652.
14. Helm, K., Findeis-Hosey, J.: Immunohistochemistry of pigmente dactinic keratoses, actinic keratoses, melanomas in situ and solar lentigines with Melan-A. *J CutanPathol.* Oct 2008;35(10):931 – 934.