DOI: https://doi.org/10.17816/dv109690

Клинический случай

Лазериндуцированная термотерапия множественных очагов актинического кератоза

Т.Е. Сухова, Ю.В. Молочкова, А.И. Пронина

Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Актинический кератоз — одно из наиболее распространённых предраковых заболеваний кожи, которое характеризуется локальной интраэпидермальной атипией кератиноцитов, возникающей под воздействием ультрафиолетового излучения, что клинически проявляется характерными очагами гиперкератоза на открытых участках кожи. Это актуальная медицинская и социальная проблема в связи с потенциальной тенденцией атипичных кератиноцитов к злокачественной трансформации, пролиферации кератиноцитов и распространению их за пределы эпидермиса с развитием опухолевой прогрессии.

Установлены важные особенности течения этой предраковой опухоли. Речь, в первую очередь, идёт о повышении риска злокачественной трансформации актинического кератоза в плоскоклеточный рак при наличии висцеральной злокачественности в анамнезе, а также одинаковых изменениях в очаге поражения и прилежащей к нему клинически непоражённой коже в виде накопления генетических и эпигенетических мутаций, формирующих «поля канцеризации», что свидетельствует о необходимости лечения актинического кератоза, в особенности множественных очагов, с применением правила абластики с захватом 1–1,5 см видимо здоровой кожи.

Представленный случай актинического кератоза у больной раком молочной железы в анамнезе характеризовался сочетанием кератотической и эритематозной форм опухоли. Для лечения множественных очагов актинического кератоза у больной с отягощённым онкологическим анамнезом нами впервые применён в самостоятельном варианте современный метод лечения — лазериндуцированная термотерапия — неинвазивный противоопухолевый иммуномодулирующий метод, основанный на избирательной гибели атипичных кератиноцитов в эпидермисе посредством локального прогрева тканей, вызванного лазерным излучением инфракрасного спектра с длиной волны 800–1300 нм, до температуры 42,5–44°С (гипертермии).

Лазериндуцированная термотерапия с расширенной зоной воздействия на 1 см от видимых границ очагов поражения оказалась не только клинически эффективной в отношении ближайших и отдалённых результатов, но и дала отличный косметический результат при вполне удовлетворительной переносимости лечебной процедуры.

Ключевые слова: актинический кератоз; лазериндуцированная термотерапия; базальноклеточный рак кожи; плоскоклеточный рак кожи; поле канцеризации.

Для цитирования:
Сухова Т.Е., Молочкова Ю.В., Пронина А.И. Лазериндуцированная термотерапия множественных очагов актинического кератоза // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2022. Т. 25, № 3. С. 181–190. DOI: https://doi.org/10.17816/dv109690

Рукопись получена: 02.05.2022 **Рукопись одобрена:** 29.05.2022 **Опубликована:** 14.06.2022

ЭКО•ВЕКТОР

Все права защищены
© Эко-Вектор, 2022

DOI: https://doi.org/10.17816/dv109690

Case report

Laser induced thermotherapy of multiple actinic keratosis

Tatiana E. Sukhova, Yulia V. Molochkova, Anna I. Pronina

Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Actinic keratosis is one of the most common precancerous diseases of the skin, which is characterized by local intraepidermal atypia of keratinocytes that occurs under the influence of ultraviolet radiation, clinically manifested by typical foci of hyperkeratosis in exposed areas of the skin. This is an urgent medical and social problem due to the potential tendency of atypical keratinocytes to malignant transformation, proliferation of keratinocytes and their spread beyond the epidermis with the development of tumor progression.

Recently, a number of authors have established important features of the course of this precancerous tumor. First of all, we are talking about an increased risk of malignant transformation of actinic keratosis into squamous cell carcinoma in the presence of a history of visceral malignancy, as well as the same changes in the lesion and the adjacent clinically unaffected skin in the form of accumulation of genetic and epigenetic mutations that form "cancerization fields", indicating the need to treat actinic keratosis, especially multiple foci, using the ablastic rule with the capture of 1–1.5 cm of apparently healthy skin.

For the treatment of multiple actinic keratosis foci in a patient with an aggravated oncological history, for the first time, we used, in an independent version, a modern method of treatment — laser-induced thermotherapy. Laser-induced thermotherapy is a non-invasive, antitumor, immunomodulatory method based on the selective death of atypical keratinocytes in the epidermis by local tissue heating to a temperature of 42.5–44°C (hyperthermia) caused by infrared laser radiation with a wavelength of 800–1300 nm.

The presented case of actinic keratosis in a patient with breast cancer in history was characterized by a combination of keratotic and erythematous forms of the tumor. At the same time, laser-induced thermotherapy with an extended exposure zone by 1 cm from the visible boundaries of the lesions was not only clinically effective in terms of immediate and long-term results, but also gave an excellent cosmetic result with a completely satisfactory tolerability of the treatment procedure.

Keywords: actinic keratosis; laserinduced thermotherapy, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma; field cancerization.

For citation:
Sukhova TE, Molochkova YuV, Pronina AI. Laser induced thermotherapy of multiple actinic keratosis. *Russian journal of skin and venereal diseases.* 2022;25(3):181–190. DOI: https://doi.org/10.17816/dv109690

Received: 02.05.2022 **Accepted:** 29.05.2022 **Published:** 14.06.2022

ECO•VECTOR

All rights reserved
© Eco-Vector, 2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Актинический кератоз (АК; син.: солнечный кератоз) представляет собой локальную пролиферацию атипичных кератиноцитов, возникающую при длительном воздействии ультрафиолетового излучения, которая клинически представлена очагами гиперкератоза на открытых участках кожи. Актуальность и медико-социальная важность изучения проблемы АК обусловлена его выраженной тенденцией к трансформации в плоскоклеточный рак кожи [1].

Заболевание чаще возникает у представителей европеоидной расы с I–II фототипом кожи по Фитцпатрику, наиболее склонных к солнечным ожогам [2]. АК преимущественно страдают люди в возрасте старше 60 лет. Однако развитие туризма в странах с высоким ультрафиолетовым индексом, повсеместная популяризация естественного и искусственного загара и почти повсеместное увеличение общей продолжительности жизни ведут к нарастанию развития АК в более молодом возрасте [3].

Как известно, очаги АК не только подвергаются озлокачествлению, но и могут длительно существовать без клинической динамики или даже спонтанно регрессировать [4]. По данным литературы, частота трансформации АК в плоскоклеточный рак кожи варьирует от 0,1 до 20%, а при множественных очагах поражения риск развития рака достигает 80% [5]. АК может трансформироваться в рак даже на раннем сроке болезни [6, 7]. Риск озлокачествления выше при ассоциации АК с раком внутренних органов, при наличии которого частота АК также существенно возрастает [8–10]. Представленные данные указывают на необходимость поиска эффективного метода лечения этого предракового дерматоза.

В настоящее время в терапии АК используются методы, направленные как на очаг поражения (один или несколько), так и на очаг поражения с окружающим его «опухолевым полем», что более предпочтительно с учётом ближайших и отдалённых результатов [11, 12]. Лечение включает деструктивные хирургические (кюретаж), физические (криотерапия жидким азотом, электрокоагуляция), а также менее травмирующие топические методы, в том числе аппликации 5-фторурациловой мази, 5% геля диклофенак с 2% гиалуроновой кислотой, топических ретиноидов, наружного модификатора иммунного ответа имиквимода и др. Однако, по данным литературы, эффективность топических средств невысока и не превышает 50% [13]. В связи с этим в лечении АК в последнее время активно используются малоинвазивные иммуномодулирующие, исключающие ионизирующее излучение лазерные технологии, в том числе фотодинамическая терапия и лазериндуцированная термотерапия (ЛИТТ).

Методы широко используются в мировой практике практически во всех областях медицины (пульмонология, эндокринология, гинекология, нейрохирургия и др.) для лечения опухолей различного генеза [14–17]. Во многих странах мира с середины XX века их применяют в лечении различных эпителиальных злокачественных новообразований кожи, в том числе различных форм солитарной и множественной базалиомы [18–22], болезни Боуэна [23], а также предраковых заболеваний кожи, включая АК [24]. Высокая клиническая эффективность фотодинамической терапии сопровождается минимальной частотой рецидивов при вполне удовлетворительной переносимости процедуры; кроме того, метод обеспечивает приемлемые косметические результаты [25, 26]. В отделении дерматовенерологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского на протяжении 25 лет фотодинамическая терапия успешно применяется в лечении таких заболеваний, как базалиома (солитарная, множественная, синдром Горлина–Гольца) [27, 28], саркома Капоши (идиопатический и иммуносупрессивный тип) [29], солитарный и множественный АК [30].

ЛИТТ, основанная на избирательной гибели атипичных кератиноцитов при максимальном сохранении здоровых клеток эпидермиса в результате локального прогрева тканей до 42,5–44°С (гипертермия) путём лазерного излучения инфракрасного спектра с длиной волны 800–1300 нм, также успешно использовалась нами в лечении базалиомы [31], пятнистых и нодулярных очагов идиопатического и иммуносупрессивного типов саркомы Капоши [32], а также солитарного АК [33]. Однако лечение множественных очагов АК методом ЛИТТ ранее не проводилось.

Приступая к ЛИТТ при множественном АК, мы принимали во внимание мнение ряда авторов о том, что групповое расположение очагов АК, перемежающихся участками видимо здоровой кожи, не исключает субклинического поражения этих участков. Таким образом, очаг поражения характеризуется сосуществованием клинических и субклинические проявлений АК, формирующих «поля канцеризации» [34, 35]. По мнению ряда авторов, «поле канцеризации» (син.: опухолевое поле) представляет собой окружающую очаг опухолевой активности ткань с накопленными генетическими и эпигенетическими изменениями.

В связи с этим лечение опухолей, в том числе кожи, проводится с соблюдением правила абластики — методом «полевой терапии», которая, помимо удаления ткани в пределах визуально определяемого очага, предполагает также захват 1–1,5 см видимо здоровой кожи [36, 37]. Правило абластики следует использовать в лечении как единичных, так и множественных очагов АК, поскольку окружающая очаг видимо здоровая кожа может содержать невизуализируемые на данном этапе генетически детерминированные изменения, со временем реализующиеся в АК [38, 39].

Основываясь на результатах опубликованных нами ранее исследований эффективности фотодинамической терапии при множественных очагах АК [30], в которых

DOI: https://doi.org/10.17816/dv109690

каждый очаг расценивался как вероятно злокачественный, и облучение его проводилось с учётом правила абластики с захватом до 1,5 см видимо неизменённой кожи, мы применили данный принцип и в отношении ЛИТТ множественных очагов АК.

Ниже приводим клиническое наблюдение эффективности ЛИТТ при множественном АК у пациентки с быстрым прогрессированием заболевания и отягощённым онкологическим анамнезом.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О пациенте

Больная Г., 72 года, поступила в отделение дерматовенерологии с жалобами на высыпания в области лица, развивавшиеся постепенно на протяжении последних двух лет, причём в последние полгода количество очагов поражения резко увеличилось, а их поверхность стала неровной **(рис. 1)**.

Анамнез заболевания. В подростковом и молодом возрасте часто подвергалась воздействию солнечных лучей, которое сопровождалось частыми солнечными ожогами, фотозащитными средствами никогда не пользовалась. Наследственность не отягощена. В возрасте 46 лет проведена правосторонняя мастэктомия в связи с раком молочной железы, химиотерапия не проводилась.

Локальный статус. При осмотре у пациентки установлен II фототип кожи по Фитцпатрику. Высыпания пролиферативного характера расположены на коже лица симметрично в височно-скуловых областях; представлены сгруппированными (по 4 и 6 бляшек справа и слева соответственно), округлой формы розового цвета плоскими и незначительно инфильтрированными бляшками диаметром от 0,4 до 0,7 см, поверхность которых покрыта сухими шероховатыми чешуйками и массивными корками желтовато-коричневого цвета. При их удалении обнаруживается красная растрескавшаяся поверхность кожи. Между очагами поражения видны участки здоровой кожи. В целом кожа открытых участков больной бледно-жёлтого цвета, утолщена, имеет сетчатую исчерченность в виде ромбовидных бороздок; множественные пигментные пятна равномерно светло- и тёмно-коричневой окраски диаметром от 1,2 до 1,5 см, округлой формы с нечёткими границами.

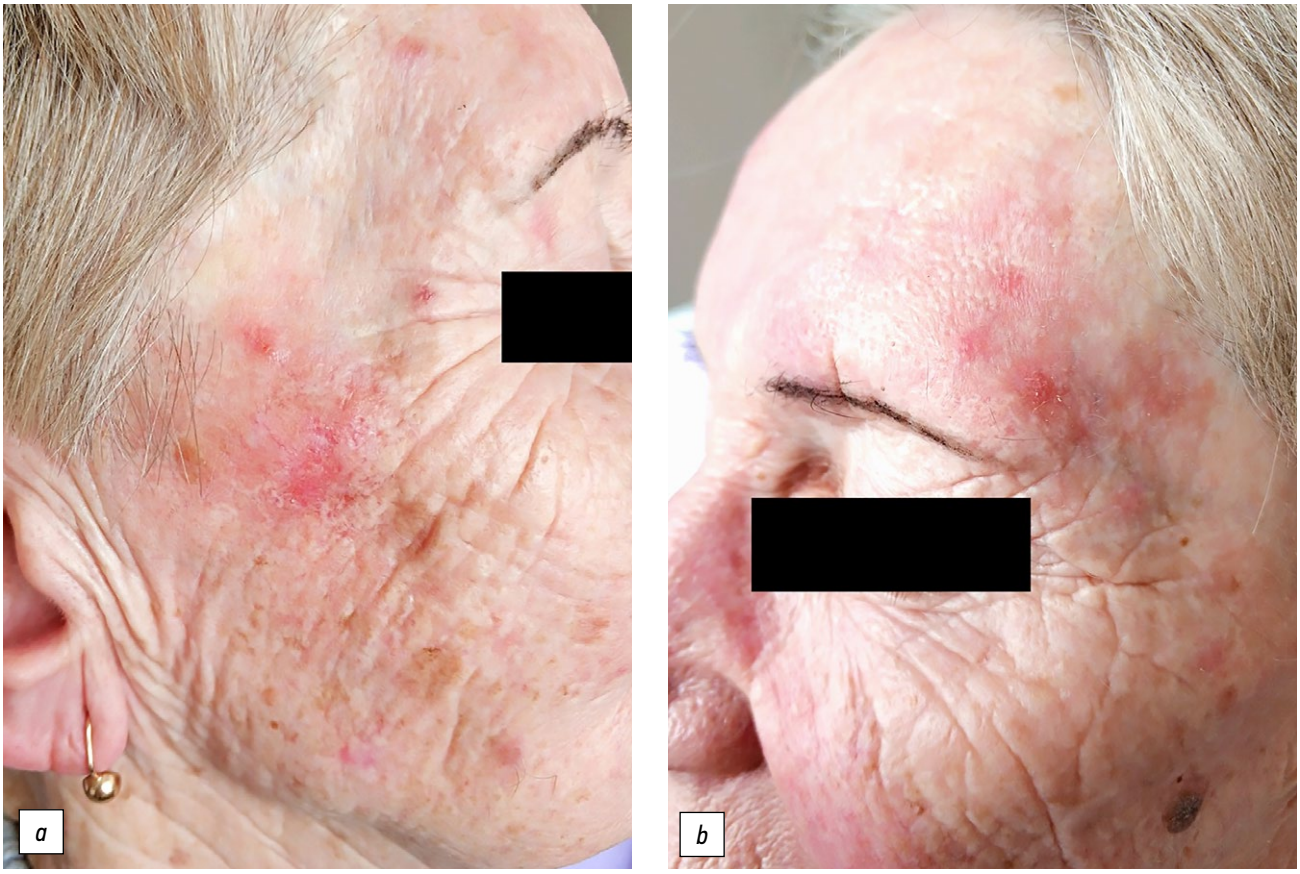

Рис. 1. Пациентка Г., 72 года, диагноз актинического кератоза, эритематозная форма: *a* — округлой формы плоские эритематозные очаги на коже правой скулы и виска; *b* — очаги актинического кератоза в области левого виска, скулы, в надбровной области.

Fig. 1. Patient G., 72 years old, diagnosis of actinic keratosis, erythematous form: *a* — rounded flat erythematous foci on the skin of the right cheekbone and temple; *b* — foci of actinic keratosis in the area of the left temple, cheekbone, in the brow region.

DOI: https://doi.org/10.17816/dv109690

Результаты клинического и инструментального исследования

Для подтверждения диагноза проведено гистологическое исследование наиболее крупного и инфильтрированного очага поражения, остальные очаги исследовались цитологически.

При гистологическом исследовании: эпидермис с явлениями гипертрофии, выраженный гиперкератоз, паракератоз, в верхних слоях эпидермиса диспластические изменения кератиноцитов, в шиповатом слое единичные митозы. В верхних слоях дермы — скопление бесформенного аморфного вещества, при окрашивании гематоксилином и эозином окрашивается слабобазофильно.

Заключение: Актинический кератоз, гипертрофический тип.

Цитологическое исследование с 9 очагов: обнаружены клетки плоского эпителия различной степени дисплазии.

При дерматоскопии **(рис. 2)** на фоне признаков солнечного эластоза отмечается сосудистая псевдосеть с множественными несфокусированными сосудами, окружающими заполненные роговыми пробками устья волосяных фолликулов (округлые очаги белого цвета), по периферии отмечаются беловато-жёлтого цвета единичные чешуйки. Изменения соответствуют эритематозной форме актинического кератоза.

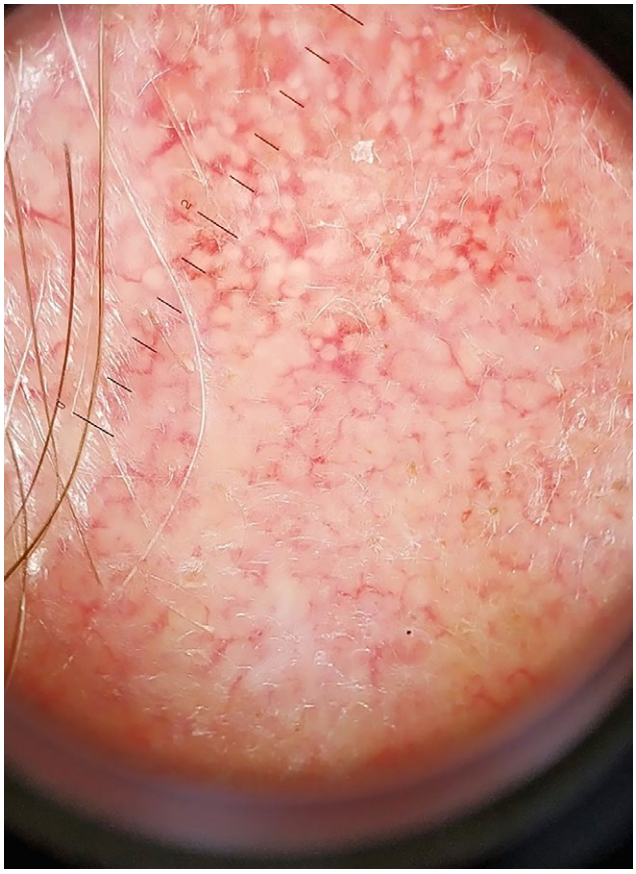

Рис. 2. Та же пациентка: дерматоскопическое исследование очага на коже правой скулы.
Fig. 2. The same patient: dermatoscopic examination of the lesion on the skin of the right cheekbone.

Диагноз

На основании жалоб, данных анамнеза, клинического и инструментального исследования установлен диагноз: «Множественный актинический кератоз, представленный очагами эритематозной и кератотической формы. Старческое лентиго».

Лечение и исходы

Исходя из наличия в анамнезе рака молочной железы, свидетельствовавшего о нарушении противоопухолевого иммунитета и, таким образом, снижении способности организма больной противостоять малигнизации АК, а также в связи с множественными очагами АК нами была предпринята тактика полевой терапии с использованием метода ЛИТТ. Облучению подверглись 4 очага АК справа и 6 очагов слева в височно-скуловых областях. Сгруппированные очаги облучались одним полем с захватом 1 см видимо здоровой кожи.

В качестве источника излучения использовался полупроводниковый лазерный аппарат «ЛАМИ-Гелиос» (длина волны 1064 нм, мощность излучения на конце световода до 10 Вт, регистрационный номер 29/10020203/5212-03 от 20.05.2003, код ОКП 944420, класс IIA, Россия). Для подведения света использовали гибкие кварцевые моноволоконные световоды диаметром 0,06 см и линзовый рассеиватель диаметром линзы 0,5 см. Облучение проводилось при следующих параметрах: мощность излучения на выходе световода 2,5 Вт, время воздействия 15 мин на поле диаметром 0,5 см. Поля облучались поочерёдно, посегментно с взаимным перекрытием. Анестезия не применялась. Оценка достигаемой при воздействии лазерного излучения температуры проводилась с помощью инфракрасной камеры CEDIP.

Лечение пациентка перенесла удовлетворительно: дискомфорта, болезненности или жжения в месте облучения в процессе процедуры и после неё не отмечала. В месте воздействия определялась незначительная гиперемия, которая сохранялась на протяжении 2 ч. После сеанса ЛИТТ пациентке было рекомендовано соблюдение фоторежима: избегать пребывания на солнце в пик солнечной активности (с 10:00 до 16:00), а также использовать на регулярной основе фотозащитные средства с высокой степенью защиты от спектров УФ-А и УФ-Б для профилактики появления новых очагов АК.

Оценка ближайших результатов ЛИТТ проводилась через 3 месяца и была выполнена по следующим критериям: полный регресс (отсутствие

видимого и пальпируемого очага с подтверждением отсутствия атипичных клеток при помощи цитологического или гистологического исследования); частичный регресс (уменьшение размеров очага более чем на 50% или видимое отсутствие очага поражения, но при обнаружении атипичных клеток в цитологическом или биопсийном материале); отсутствие эффекта (уменьшение размеров очага поражения менее чем на 50%, состояние без изменений или увеличение размеров очага поражения).

Спустя 3 месяца после лечения отмечался полный регресс актинического кератоза **(рис. 3)**.

Отдалённые результаты оценивалась через 24 месяца после лечения: рецидив на месте излеченных очагов АК не выявлен.

Оценка косметического результата проводилась через 24 месяца, при этом учитывалось наличие или отсутствие рубца, атрофии, уплотнения кожи, гипер- или гипопигментации в месте воздействия. Косметические результаты, согласно критериям R.M. Szeimies и соавт. (2002) [40], расцениваются как «отличные» при незначительной гиперемии или изменении пигментации, как «хорошие» — при умеренной гиперемии, изменении пигментации, как «незначительные» — при маловыраженном/умеренном рубцевании, атрофии или уплотнении, как «плохие» — при значительном рубцевании, атрофии или уплотнении. В нашем клиническом случае при контрольном осмотре через 24 месяца косметический результат был расценён как «отличный».

Через 2 года наблюдения рецидива и новых очагов АК не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то, что ЛИТТ в основном применяется для лечения злокачественных опухолей различного генеза, мы применили этот метод сначала в лечении солитарных [33], а затем множественных очагов АК — наиболее частого предракового заболевания кожи. И хотя АК может протекать длительно, без видимой динамики или же спонтанно регрессировать [1], на сегодня не вызывает сомнений необходимость терапии этого предракового дерматоза. Более того, ряд авторов указывает на важность выявления и лечения АК на самых ранних сроках его развития, когда риск трансформации АК в рак минимален [4, 6, 10]. В этой связи важно учитывать не только высокую частоту

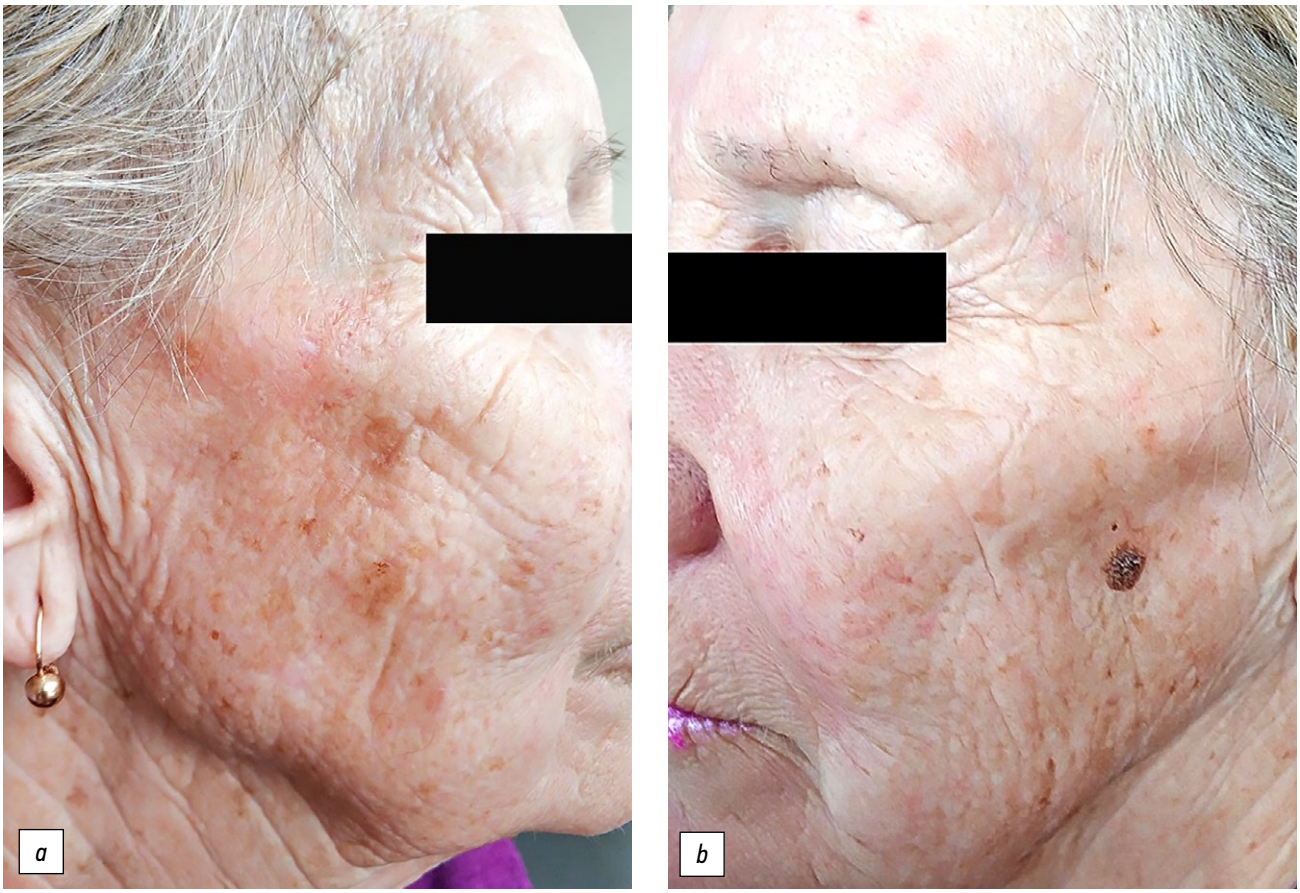

Рис. 3. Та же пациентка, результаты после 3 мес лечения методом лазериндуцированной термотерапии *(a, b)*: все пролеченные очаги регрессировали полностью.
Fig. 3. The same patient, results after 3 months of laser-induced thermotherapy treatment *(a, b)*: all treated foci regressed completely.

ассоциации АК с раком кожи [4, 9], но и нарастание её в 10–15 раз при множественных проявлениях АК [10]. Дополнительным критерием, свидетельствующим о целесообразности раннего лечения АК, является повышенный риск его малигнизации у лиц с отягощённым онкологическим анамнезом. При этом, как свидетельствуют результаты исследований Y.B. Lee и соавт. [8], распространённость рака кожи (как, впрочем, и онкологических заболеваний внутренних органов) у женщин из группы с АК была значительно выше, чем у мужчин.

Малоинвазивный противоопухолевый иммуномодулирующий, исключающий ионизирующее излучение метод ЛИТТ позволяет не только воздействовать непосредственно на очаг АК, но и провести лечение с учётом так называемого поля канцеризации, представляющего собой очаг поражения с окружающей его видимо здоровой кожей, характеризующейся потенциальной канцерогенной активностью. Важность лечения с учётом поля канцеризации, нацеленного не только на видимые поражения, но и на окружающую патологический очаг неизменённую кожу, подтверждается многими авторами. Так, E. Stockfleth [35] обосновывает важность воздействия противоопухолевым лечением на очаг поражения и окружающий его участок неизменённой кожи высоким риском трансформации АК в рак на обоих этих участках в связи с обнаружением одинаковых генетических изменений от ультрафиолетового воздействия в каждом из них.

Представленный случай АК у больной с раком молочной железы в анамнезе характеризовался сочетанием кератотической и эритематозной форм этой предраковой опухоли. При этом ЛИТТ с расширенной зоной воздействия на 1 см от видимых границ очагов поражения оказалась не только клинически эффективной в отношении ближайших и отдалённых результатов, но и дала отличный косметический результат при вполне удовлетворительной переносимости процедуры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЛИТТ, основанная на нагревании опухоли в пределах опухолевого поля до 43–45°С, индуцированном лазерным неионизирующим излучением, как неинвазивная противоопухолевая методика, проведённая с соблюдением правил абластики (полевой терапии) у больной с наличием множественных (эритематозных и кератотических) очагов АК, позволила добиться отличного косметического результата при полном регрессе новообразования с отсутствием рецидива заболевания в сроки до 2 лет.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы). Наибольший вклад распределён следующим образом: *Т.Е. Сухова* — концепция и дизайн исследования, анализ данных, написание текста, ведение пациентов в стационаре; *Ю.В. Молочкова* — концепция и дизайн исследования, анализ данных, интерпретация результатов, написание текста, ведение пациентов в стационаре; *А.И. Пронина* — концепция и дизайн исследования, обработка и анализ данных, написание и редактирование текста, ведение пациентов в стационаре.

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Российский журнал кожных и венерических болезней».

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This work was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. *T.E. Sukhova* — research concept and design, data analysis, text writing, patient management in hospital; *Yu.V. Molochkova* — research concept and design, data analysis, interpretation of results, text writing, patient management in hospital; *A.I. Pronina* — research concept and design, data processing and analysis, writing and editing text, management of patients in the hospital.

Patients permission. The patient voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in depersonalized form in the journal "Russian journal of skin and venereal diseases".

ЛИТЕРАТУРА

1. Marques E., Chen T.M. Actinic keratosis. 2022 May 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
2. Хлебникова А.Н., Селезнева Е.В. Актинический кератоз // Consilium medicum. Онкодерматология, дерматология. 2010. № 2. С. 8–12.
3. Yaldiz M. Prevalence of actinic keratosis in patients attending the dermatology outpatient clinic // Medicine (Baltimore). 2019. Vol. 98, N 28. P. e16465. doi: 10.1097/MD.0000000000016465
4. Chen G.J., Feldman S.R., Williford P.M., et al. Clinical diagnosis of actinic keratosis identifies an elderly population at high risk of developing skin cancer // Dermatol Surg. 2005. Vol. 31, N 1. P. 43–47. doi: 10.1097/00042728-200501000-00009
5. Pandel R., Poljšak B., Godic A., Dahmane R. Skin photoaging and the role of antioxidants in its prevention // ISRN Dermatol. 2013. Vol. 2013. P. 930164. doi: 10.1155/2013/930164
6. Figueras M.T. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma: pathophysiology revisited // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017. Vol. 31, Suppl 2. P. 5–7. doi: 10.1111/jdv.14151
7. Figueras M.T., 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. Vol. 29, N 5. P. 991–997. doi: 10.1111/jdv.12848
8. Lee Y.B., Lee J.H., Kim Y.H., et al. Positive association between actinic keratosis and internal malignancies: a nationwide population-based cohort study // Sci Rep. 2021. Vol. 11, N 1. P. 19769. doi: 10.1038/s41598-021-99225-9
9. Philipp-Dormston W.G., Müller K., Novak B., et al. Patient-reported health outcomes in patients with non-melanoma skin cancer and actinic keratosis: results from a large-scale observational study analysing effects of diagnoses and disease progression // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018. Vol. 32, N 7. P. 1138–1146. doi: 10.1111/jdv.1470
10. Green A.C., McBride P. Squamous cell carcinoma of the skin (non-metastatic) // BMJ Clin Evid. 2014. Vol. 2014. P. 1709.
11. Stockfleth E. The importance of treating the field in actinic keratosis // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017. Vol. 31, Suppl 2. P. 8–11. doi: 10.1111/jdv.14092
12. Li X., Lovell J.F., Yoon J., Chen X. Clinical development and potential of photothermal and photodynamic therapies for cancer // Nat Rev Clin Oncol. 2020. Vol. 17, N 11. P. 657–674. doi: 10.1038/s41571-020-0410-2
13. Nelson C., Rigel D., Smith S., et al. Phase IV, open-label assessment of the treatment of actinic keratosis with 3% diclofenac sodium topical gel (Solaraze) // J Drugs Dermatol. 2004. Vol. 3, N 4. P. 401–407.
14. Inoue T., Ishihara R. Photodynamic therapy for esophageal cancer // Clin Endosc. 2021. Vol. 54, N 4. P. 494–498. doi: 10.5946/ce.2020.073
15. MoyMoy L.S., Frost D., Moy S. Photodynamic therapy for photodamage, actinic keratosis, and acne in the cosmetic practice // Facial Plast Surg Clin North Am. 2020. Vol. 28, N 1. P. 135–148. doi: 10.1016/j.fsc.2019.09.012
16. Li X., Lovell J.F., Yoon J., Chen X. Clinical development and potential of photothermal and photodynamic therapies for cancer // Nat Rev Clin Oncol. 2020. Vol. 17, N 11. P. 657–674. doi: 10.1038/s41571-020-0410-2
17. Chen C., Lee I., Tatsui C., et al. Laser interstitial thermotherapy (LITT) for the treatment of tumors of the brain and spine: a brief review // J Neurooncol. 2021. Vol. 151, N 3. P. 429–442. doi: 10.1007/s11060-020-03652-z
18. Fargnoli M.C., Peris K. Photodynamic therapy for basal cell carcinoma // Future Oncol. 2015. Vol. 11, N 22. P. 2991–2996. doi: 10.2217/fon.15.208
19. Oseroff A.R., Blumenson L.R., Wilson B.D., et al. A dose ranging study of photodynamic therapy with porfimer sodium (Photofrin) for treatment of basal cell carcinoma // Lasers Surg Med. 2006. Vol. 38, N 5. P. 417–426. doi: 10.1002/lsm.20363
20. Волгин В.Н., Странадко Е.Ф., Соколова Т.В., и др. Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи с фотосенсибилизатором второго поколения фотодитазином // Тезисы научных работ X Всероссийского съезда дерматовенерологов, 7–10 октября 2008 года. Москва, 2008. 84 с.
21. Каплан М.А., Капинус В.Н., Попучиев В.В., и др. Фотодинамическая терапия: результаты и перспективы // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2013. Т. 22, № 3. С. 115–123.
22. Fargnoli M.C., Peris K. Photodynamic therapy for basal cell carcinoma // Future Oncol. 2015. Vol. 11, N 22. P. 2991–2996. doi: 10.2217/fon.15.208
23. Liu D.H., Wu L.S., Li J.M., et al. Simple shaving combined with photodynamic therapy for refractory Bowen disease // Photodiagn Photodyn Ther. 2019. Vol. 26. P. 258–260. doi: 10.1016/j.pdpdt.2019.04.001
24. Piaserico S., Fortina A.B., Rigotti P., et al. Topical photodynamic therapy of actinic keratosis in renal transplant recipients // Transpl Proc. 2007. Vol. 39, N 6. P. 1847–1850. doi: 10.1016/j.transproceed.2007.05.040
25. Kohl E., Torezan L.A., Landthaler M., et al. Aesthetic effects of topical photodynamic therapy // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010. Vol. 24, N 11. P. 1261–1269. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03625.x
26. Philipp-Dormston W.G. Photodynamic therapy for aesthetic-cosmetic indications // G Ital Dermatol Venereol. 2018. Vol. 153, N 6. P. 817–826. doi: 10.23736/S0392-0488.18.05982-5
27. Матвеева О.В., Сухова Т.Е. Результаты фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи с внутриочаговым применением фотосенсибилизатора // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2014. Т. 23, № 2. С. 37–44.
28. Третьякова Е.И. Опыт лечения множественной базалиомы при синдроме Горлина–Гольтца // Альманах клинической медицины. 2016. Т. 44, № 1. С. 88–95.
29. Прокофьев А.А., Молочков В.А., Молочков А.В., и др. Фотодинамическая терапия саркомы Капоши // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2011. № 4. С. 4–6.
30. Сухова Т.Е., Молочков В.А., Романко Ю.С., и др. Фотодинамическая терапия актинического кератоза с аппликационным применением Фотодитазина // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2010. № 5. С. 4–8.

31. Молочков В.А., Романко Ю.С., Белый Ю.А., и др. Лазериндуцированная термотерапия при лечении базалиомы // Клиническая дерматология и венерология. 2012. Т. 10, № 4. С. 43–47.
32. Молочков В.А., Сухова Т.Е., Казанцева К.В., и др. Физические методы терапии в комплексном лечении саркомы Капоши // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2014. Т. 23, № 2. С. 59–71.
33. Сухова Т.Е., Федосеева М.И. Лечение актинического кератоза на современном этапе // Фарматека. 2018. № S4. С. 79–83. doi: 10.18565/pharmateca.2018.s5.79-83
34. Cramer P., Stockfleth E. Actinic keratosis: where do we stand and where is the future going to take us? // Expert Opin Emerg Drugs. 2020. Vol. 25, N 1. P. 49–58. doi: 10.1080/14728214.2020.1730810
35. Stockfleth E. The importance of treating the field in actinic keratosis // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017. Vol. 31, Suppl 2. P. 8–11. doi: 10.1111/jdv.14092
36. Fernández J.P., Méndez-Sánchez S.C., Gonzalez-Correa C.A., Miranda D.A. Could field cancerization be interpreted as a biochemical anomaly amplification due to transformed cells? // Med Hypotheses. 2016. N 97. P. 107–111. doi: 10.1016/j.mehy.2016.10.026
37. Takeshima H., Ushijima T. Accumulation of genetic and epigenetic alterations in normal cells and cancer risk // NPJ Precision Oncology. 2019. N 3. P. 7. doi: 10.1038/s41698-019-0079-0
38. Наумова Л.А. Современный взгляд на концепцию полевой канцеризации // Вестник СурГУ. Медицина. 2021. № 2. С. 61–70.
39. Christensen S.R. Recent advances in field cancerization and management of multiple cutaneous squamous cell carcinomas // F1000Research. 2018. N 7. P. F1000 Faculty Rev-690. doi: 10.12688/f1000research.12837.1
40. 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. Vol. 47, N 2. P. 258–262.

REFERENCES

1. Marques E, Chen TM. Actinic keratosis. 2022 May 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
2. Khlebnikova AN, Selezneva EV. Actinic keratosis. *Consilium medicum. Oncodermatology dermatology*. 2010;(2):8–12. (In Russ).
3. Yaldiz M. Prevalence of actinic keratosis in patients attending the dermatology outpatient clinic. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(28):e16465. doi: 10.1097/MD.0000000000016465
4. Chen GJ, Feldman SR, Williford PM, et al. Clinical diagnosis of actinic keratosis identifies an elderly population at high risk of developing skin cancer. *Dermatol Surg.* 2005;31(1):43–47. doi: 10.1097/00042728-200501000-00009
5. Pandel R, Poljšak B, Godic A, Dahmane R. Skin photoaging and the role of antioxidants in its prevention. *ISRN Dermatol.* 2013;2013:930164. doi: 10.1155/2013/930164
6. Figueras MT. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma: pathophysiology revisited. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(Suppl 2):5–7. doi: 10.1111/jdv.14151
7. 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
8. Lee YB, Lee JH, Kim YH, et al. Positive association between actinic keratosis and internal malignancies: a nationwide population-based cohort study. *Sci Rep.* 2021;11(1):19769. doi: 10.1038/s41598-021-99225-9
9. Philipp-Dormston WG, Müller K, Novak B, et al. Patient-reported health outcomes in patients with non-melanoma skin cancer and actinic keratosis: Results from a large-scale observational study analysing effects of diagnoses and disease progression. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(7):1138–1146. doi: 10.1111/jdv.1470
10. Green AC, McBride P. Squamous cell carcinoma of the skin (non-metastatic). *BMJ Clin Evid.* 2014;2014:1709.
11. Stockfleth E. The importance of treating the field in actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(Suppl 2):8–11. doi: 10.1111/jdv.14092. PMID: 28263021
12. Li X, Lovell JF, Yoon J, Chen X. Clinical development and potential of photothermal and photodynamic therapies for cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020;17(11):657–674. doi: 10.1038/s41571-020-0410-2
13. Nelson C, Rigel D, Smith S, et al. Phase IV, open-label assessment of the treatment of actinic keratosis with 3% diclofenac sodium topical gel (Solaraze). *J Drugs Dermatol.* 2004;3(4):401–407.
14. Inoue T, Ishihara R. Photodynamic therapy for esophageal cancer. *Clin Endosc.* 2021;54(4):494–498. doi: 10.5946/ce.2020.073
15. MoyMoy LS, Frost D, Moy S. Photodynamic therapy for photodamage, actinic keratosis, and acne in the cosmetic practice. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2020;28(1):135–148. doi: 10.1016/j.fsc.2019.09.012
16. Li X, Lovell JF, Yoon J, Chen X. Clinical development and potential of photothermal and photodynamic therapies for cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020;17(11):657–674. doi: 10.1038/s41571-020-0410-2
17. Chen C, Lee I, Tatsui C, et al. Laser interstitial thermotherapy (LITT) for the treatment of tumors of the brain and spine: a brief review. *J Neurooncol.* 2021;151(3):429–442. doi: 10.1007/s11060-020-03652-z
18. Fargnoli MC, Peris K. Photodynamic therapy for basal cell carcinoma. *Future Oncol.* 2015;11(22):2991–2996. doi: 10.2217/fon.15.208
19. Oseroff AR, Blumenson LR, Wilson BD, et al. A dose ranging study of photodynamic therapy with porfimer sodium (Photofrin) for treatment of basal cell carcinoma. *Lasers Surg Med.* 2006;38(5):417–426. doi: 10.1002/lsm.20363
20. Volgin VN, Stranadko EF, Sokolova TV, et al. Photodynamic therapy of basal cell skin cancer with a second-generation photosensitizer photoditazine. In: Abstracts of scientific papers of the X All-Russian Congress of Dermatovenerologists, October 7–10, 2008. Moscow; 2008. 84 p. (In Russ).
21. Kaplan MA, Kapinus VN, Popuchiev VV, et al. Photodynamic therapy: results and prospects. *Radiation Risk (Bulletin National Radiation Epidemiological Register).* 2013;22(3):115–123. (In Russ).
22. Fargnoli MC Peris K. Photodynamic therapy for basal cell carcinoma. *Future Oncol.* 2015;11(22):2991–2996. doi: 10.2217/fon.15.208

23. Liu DH, Wu LS, Li JM, et al. Simple shaving combined with photodynamic therapy for refractory Bowen disease. *Photodiagn Photodyn Ther.* 2019;26:258–260. doi: 10.1016/j.pdpdt.2019.04.001
24. Piaserico S, Fortina AB, Rigotti P, et al. Topical photodynamic therapy of actinic keratosis in renal transplant recipients. *Transpl Proc.* 2007;39(6):1847–1850. doi: 10.1016/j.transproceed.2007.05.040
25. Kohl E, Torezan LA, Landthaler M et al. Aesthetic effects of topical photodynamic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:1261–1269. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03625.x
26. Philipp-Dormston WG. Photodynamic therapy for aesthetic-cosmetic indications. *G Ital Dermatol Venereol.* 2018;153(6):817–826. doi: 10.23736/S0392-0488.18.05982-5
27. Matveeva OV, Sukhova TE. Results of photodynamic therapy of basal cell skin cancer with intraocular use of a photosensitizer. *Radiation Risk (Bulletin National Radiation Epidemiological Register).* 2014;23(2):37–44. (In Russ).
28. Tretyakov EI. Experience in the treatment of multiple basal cell carcinoma in Gorlin–Goltz syndrome. *Almanac of Clinical Medicine.* 2016;44(1):88–95. (In Russ).
29. Prokofiev AA, Molochkov VA, Molochkov AV, et al. Photodynamic therapy of Kaposi's sarcoma. *Russ J Skin Venereal Diseases.* 2011;(4):4–6. (In Russ).
30. Sukhova TE, Molochkov VA, Romanko YS, et al. Photodynamic therapy of actinic keratosis with the application of "Photoditazine". *Russ J Skin Venereal Diseases.* 2010;(5):4–8. (In Russ).
31. Molochkov VA, Romanko YS, Bely YA, et al. Laser-induced thermotherapy in the treatment of basal cell carcinoma. *Clin Dermatology Venereology.* 2012;10(4):43–47. (In Russ).
32. Molochkov VA, Sukhova TE, Kazantseva KV, et al. Physical methods of therapy in the complex treatment of Kaposi's sarcoma. *Radiation Risk (Bulletin National Radiation Epidemiological Register).* 2014;23(2):59–71. (In Russ).
33. Sukhova TE, Fedoseeva MI. Treatment of actinic keratosis at the present stage. *Pharmateca.* 2018;(S4):79–83. (In Russ). doi: 10.18565/pharmateca.2018.s5.79-83
34. Cramer P, Stockfleth E. Actinic keratosis: where do we stand and where is the future going to take us? *Expert Opin Emerg Drugs.* 2020;25(1):49–58. doi: 10.1080/14728214.2020.1730810
35. Stockfleth E. The importance of treating the field in actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(Suppl 2):8–11. doi: 10.1111/jdv.14092
36. Fernández JP, Méndez-Sánchez SC, Gonzalez-Correa CA, Miranda DA. Could field cancerization be interpreted as a biochemical anomaly amplification due to transformed cells? *Med Hypotheses.* 2016;97:107–111. doi: 10.1016/j.mehy.2016.10.026
37. Takeshima H, Ushijima T. Accumulation of genetic and epigenetic alterations in normal cells and cancer risk. *NPJ Precision Oncology.* 2019;3:7. doi: 10.1038/s41698-019-0079-0
38. Naumova LA. A modern view on the concept of field carcinization. *Bulletin of Surgut State University. Medicine.* 2021;(2):61–70. (In Russ).
39. Christensen SR. Recent advances in field cancerization and management of multiple cutaneous squamous cell carcinomas. *F1000Research.* 2018;7:F1000 Faculty Rev-690. doi: 10.12688/f1000research.12837.1
40. 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.

ОБ АВТОРАХ

*** Пронина Анна Игоревна;**
адрес: Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2;
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3299-7402;
e-mail: aipronina.md@yandex.ru

Сухова Татьяна Евгеньевна, д.м.н., доцент, с.н.с.;
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3559-3614;
eLibrary SPIN: 4539-7210;
e-mail: tats64@mail.ru

Молочкова Юлия Владимировна, д.м.н., доцент;
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9021-6494;
eLibrary SPIN: 2051-0250;
e-mail: yulia.molochkova@yandex.ru

*** Автор, ответственный за переписку**

AUTHORS' INFO

*** Anna I. Pronina,** MD;
address: 61/2, Shepkina street, Moscow, 129110, Russia;
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3299-7402;
e-mail: aipronina.md@yandex.ru

Tatiana E. Sukhova, MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor, Senior Research Associate;
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3559-3614;
eLibrary SPIN: 4539-7210 ;
e-mail: tats64@mail.ru

Yulia V. Molochkova, MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9021-6494;
eLibrary SPIN: 2051-0250;
e-mail: yulia.molochkova@yandex.ru

*** The author responsible for the correspondence**