

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.23.012

对 SK、AK、cSCC 临床及病理特征的差异性分析 *

何 丽¹ 程肇平² 魏露露³ 林雪霏¹ 朱 威^{1Δ}

(1 首都医科大学宣武医院 皮肤科 北京 100053;

2 安康市中心医院 病理科 陕西 安康 725000; 3 西安医学院第三附属医院 皮肤科 陕西 西安 710000)

摘要 目的:探讨 SK、AK、cSCC 临床及病理特征的差异。**方法:**收集 2010 年 1 月-2020 年 12 月期间经皮肤科病理确诊为 SK(484 例)、AK(68 例)和 cSCC(152 例)患者的临床及病理资料,分析患者发病性别、年龄、皮损部位、病理分型及误诊疾病的构成等特点。**结果:**1. SK 好发于 46-60 岁和 61-75 岁,在 31-45 岁年龄段好发于非暴露部位;AK 好发于 61-75 岁和 ≥ 76 岁年龄段,无论在哪个年龄段均好发于暴露部位,且随年龄增长患病率增高;cSCC 好发于 61-75 岁和 ≥ 76 岁年龄段,在 46-60 岁年龄段,好发于非暴露部位,在 ≥ 76 岁年龄段,cSCC 好发于暴露部位。2. SK 及 cSCC 可发生于任何部位;AK 可发生于除外阴以外的其他部位,好发于头面部。3. SK 发病男女无差异,AK 发病女多于男,cSCC 发病男多于女。4. SK 以棘层肥厚型(52.9%)和角化过度型(38.2%)多见,AK 以萎缩型(47.0%)和角化过度型(26.5%)多见。6. SK 误诊率为 29%,AK 误诊率为 63%。**结论:**SK、AK 及 cSCC 发病性别、年龄、皮损部位等各有异同,临床表现多样,易误诊,临床需提高警惕。

关键词:脂溢性角化症;日光性角化症;皮肤鳞癌;临床分析**中图分类号:**R758.1; R739.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)23-4458-05

Clinical Analysis of Seborrheic Keratosis, Actinic Keratosis and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma*

HE Li¹, CHENG Zhao-ping², WEI Lu-lu³, LIN Xue-fei¹, ZHU Wei^{1Δ}

(1 Department of Dermatology, Xuwu Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100053, China;

2 Department of Pathology, Ankang Central Hospital, Ankang, Shaanxi, 725000, China;

3 Department of Dermatology, The Third Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the differences in clinical and pathological features of SK, AK and cSCC. **Methods:** We collected the clinical and pathological datas of 484 cases of SK (484 cases), 68 cases of AK (68 cases) and 152 cases of cSCC (152 cases) from January 2010 to December 2020, and all cases were pathologically confirmed. We analyzed the characteristics such as gender, age, lesion sites, pathological classification and the composition of misdiagnosed diseases. **Results:** 1. SK was most common in 46-60 years old and 61-75 years old, and most common in non-exposed sites in 31-45 years old. AK is more likely to occur in the age group of 61-75 years old and ≥ 76 years old, and it is more likely to occur in the exposed site regardless of the age group, and the prevalence increases with age. cSCC is more likely to occur in the 61-75 years old and ≥ 76 years old; it is more likely to occur in the non-exposed sites in the 46-60 years old; cSCC is more likely to occur in the exposed sites in the ≥ 76 years old. 2. SK and cSCC can occur in any site; AK can occur in other parts except vulva, preferably in the head, face and neck. 3. There was no difference in the incidence of SK between male and female. The incidence of AK was more in female than in male, and the incidence of cSCC was more in male than female. 4. Spinous hypertrophic type (52.9%) and hyperkeratosis type (38.2%) were most common in SK, atrophy type (47.0%) and hyperkeratosis type (26.5%) were most common in AK. 6. The misdiagnosis rate of SK was 29%, and that of AK was 63%. **Conclusion:** There are similarities and differences in gender, age and lesions of SK, AK and cSCC. The clinical manifestations are diverse, and they are easy to be misdiagnosed. We should be more vigilant in our clinical work.

Key words: Seborrheic keratosis; Actinic keratosis; Cutaneous squamous cell carcinoma; Clinical analysis**Chinese Library Classification(CLC):** R758.1; R739.5 **Document code:** A**Article ID:** 1673-6273(2021)23-4458-05

前言

脂溢性角化症 (seborrheic keratosis, SK)、日光性角化症

(actinic keratosis, AK)和皮肤鳞状细胞癌(cutaneous squamous cell carcinoma, cSCC)是皮肤科常见的非黑素皮肤肿瘤。SK 是一种常见的表皮良性肿瘤,也称基底细胞乳头状瘤、老年斑,多

* 基金项目:北京市自然科学基金项目(7172092)

作者简介:何丽(1987-),女,博士研究生,主要研究方向:皮肤光老化,E-mail:succesheli_19@163.com

Δ 通讯作者:朱威(1962-),博士生导师,教授,主要研究方向:皮肤光老化,E-mail:zhuwei@xwh.ccmu.cn

(收稿日期:2021-02-28 接受日期:2021-03-24)

认为该病因角质形成细胞成熟迟缓所致。AK 也称光线性角化病,老年人好发,与长期日光照射有关,目前被认为是一种癌前病变,有发展为 cSCC 可能,AK 与 cSCC 都是与紫外线、化学因素等相关的皮肤肿瘤。SK、AK 及 cSCC,这三类疾病之间既有联系又有区别,它们的临床表现各有异同,病理表现可呈现不同型别,当临床表现不典型时,易与色素痣、基底细胞癌、血管瘤等疾病混淆,导致误诊、漏诊,给临床工作带来困难。掌握这三类疾病之间的异同对临床医生有重要意义,尤其是 cSCC 的早期诊断可有效提高患者的生存率。本研究旨在收集 SK、AK、cSCC 的临床资料,探讨患者发病性别、年龄、皮损部位、病理分型及误诊疾病构成等特点,分析它们临床资料的异同及误诊疾病特征,并复习相关文献,为临床医生对这三类疾病的诊断及鉴别诊断提供更多线索。

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集安康市中心医院皮肤科 2010 年 1 月至 2020 年 12 月之间病理确诊为 SK、AK 和 cSCC 患者的临床资料。筛选方法:排除资料不全、重复者、不清楚者,以及病理切片缺如,复查切片诊断改变者等。回顾性分析患者首次确诊年龄、性别、皮损部

位、临床诊断、病理诊断及分型。患者患病部位分为:头面颈部、躯干及臀部、四肢、外阴。发病年龄段分为:0-30 岁,31-45 岁,46-60 岁,61-75 岁, ≥ 76 岁。

1.2 统计学方法

应用 SPSS18.0 进行统计分析,采用 χ^2 检验和 Fisher 精确检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三种疾病患病性别构成比

本研究中 484 例 SK, 男性 262 例 (54%), 女性 222 例 (46%), 男女发病在性别构成比上差异无统计学意义;68 例 AK 患者,男性 21 例(31%),女性 47 例(9.7%),女性多于男性,差异有统计学意义($P<0.05$);152 例 cSCC 患者,男性 103 例 (68%), 女性 49 例(32%),男性多于女性,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 SK 发病年龄与部位构成比

SK 好发于 46-60 岁和 61-75 岁,在 31-45 岁年龄段,SK 好发于非暴露部位,差异有统计学意义($P<0.05$),其他年龄段,暴露和非暴露部位 SK 发生差异无统计学意义,见表 1。

表 1 SK 发病年龄与部位构成比[n %]
Table 1 Composition ratio of SK age and site[n %]

Age(years)	Exposed sites(Head, face and neck)	Non-exposed sites(Torso and hip, limbs, vulva)	Total
≤ 30	8(57.1)	6(42.9)	14(2.9)
31-45	23(34.8)	43(65.2)	66(13.6)
46-60	86(46.2)	100(53.8)	186(38.4)
61-75	94(54.7)	78(45.3)	172(35.5)
≥ 76	27(58.7)	19(41.3)	46(9.5)
Total	238(49.2)	246(50.8)	484(100.0)

2.3 AK 发病年龄与部位构成比

AK 好发于 61-75 岁和 ≥ 76 岁年龄段,无论在哪个年龄段

均好发于暴露部位,差异有统计学意义($P<0.05$),且随年龄增长,AK 在暴露部位患病率逐渐增高,见表 2。

表 2 AK 发病年龄与部位构成比 [n %]
Table 2 Composition ratio of AK age and site [n %]

Age(years)	Exposed site (Head, face and neck)	Non-exposed sites(Torso and hip, limbs, vulva)	Total
≤ 30	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
31-45	1(100.0)	0(0.0)	1(1.5)
46-60	10(90.9)	1(10.0)	11(16.2)
61-75	24(88.9)	3(11.1)	27(39.7)
≥ 76	26(89.7)	3(10.3)	29(42.6)
Total	61(89.7)	7(10.3)	68(100.0)

2.4 cSCC 发病年龄与部位构成比

cSCC 好发于 61-75 岁和 ≥ 76 岁年龄段,在 46-60 岁年龄段,cSCC 好发于非暴露部位,在 ≥ 76 岁年龄段,cSCC 好发于

暴露部位,差异均有统计学意义($P<0.05$),其他年龄段,暴露和非暴露部位 cSCC 发生差异无统计学意义,见表 3。

表 3 cSCC 发病年龄与部位构成比[n %]

Table 3 Composition ratio of cSCC age and site [n %]

Age(years)	Exposed site(Head, face and neck)	Non-exposed sites(Torso and hip, limbs, vulva)	Total
≤ 30	0(0)	1(100)	1(0.6)
31-45	6(33.3)	12(66.7)	18(11.8)
46-60	8(20.5)	31(79.5)	39(25.7)
61-75	21(40.4)	31(59.6)	52(34.2)
≥ 76	32(76.2)	10(23.8)	42(27.6)
Total	67(44.0)	85(55.9)	152(100.0)

2.5 三种疾病发病部位构成比 ($P<0.05$); AK 好发于头面颈部, 差异有统计学意义; cSCC 在头面颈部、四肢、外阴、躯干及臀部患病率逐渐降低, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 4。

SK 及 cSCC 可发生于任何部位, 其中 SK 在头面颈部、躯干及臀部、四肢、外阴患病率逐渐降低, 差异均有统计学意义

表 4 三种疾病发病部位构成比[n %]

Table 4 Composition ratio of the sites of three diseases [n %]

Category	Head and neck	Torso and hip	Limbs	Vulva	Total
SK	238(49.2)	169(34.9)	67(13.8)	10(2.1)	484
AK	59(86.8)	3(22.7)	6(8.8)	0(0.0)	68
cSCC	62(40.8)	8(5.3)	52(34.2)	30(19.7)	152

2.6 SK 与 AK 病理表现 1a-1d (HE 染色 $\times 40$)。AK 分为 6 型: 萎缩型、角化过度型、Bowen 病型、增殖型、棘突松解型、色素型, 见图 2a-2f(HE 染色 $\times 40$)。

组织病理分型标准, SK 分为 5 型: 棘层肥厚型、角化过度型、网状型、刺激型、克隆型, 本研究中未见克隆型, 其余见图

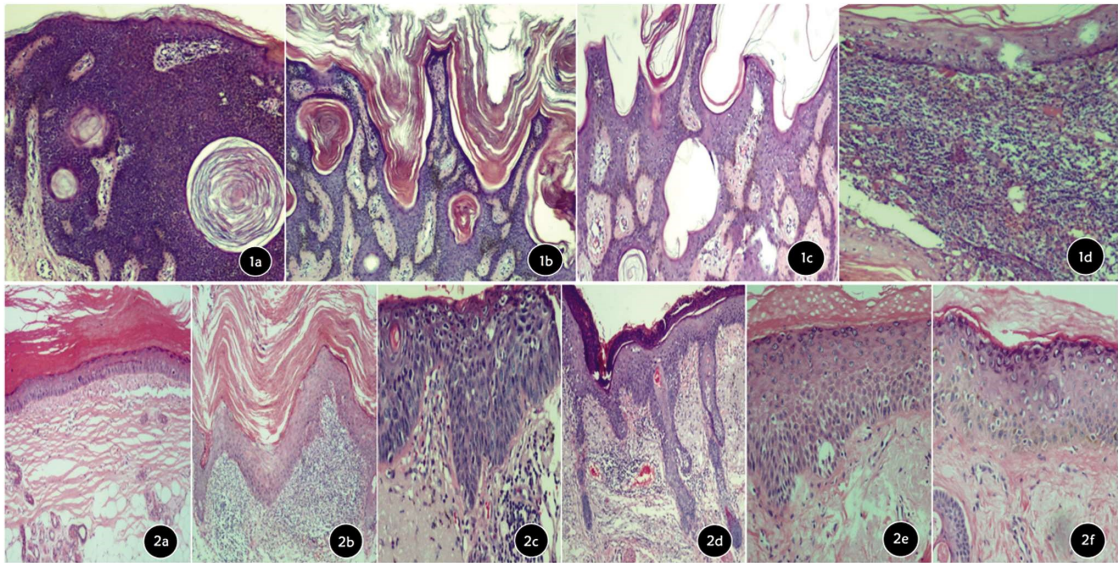


图 1 SK 及 AK 病理分型

Fig.1 Pathological types of SK and AK

注: 1a-1d 分别为 SK 的棘层肥厚型、角化过度型、网状型及刺激型;

2a-2f 分别为 AK 的萎缩型、角化过度型、Bowen 病型、增殖型、棘突松解型及色素型。

Note: 1a-1d showed spinous layer hypertrophic type, hyperkeratosis type, reticular type and irritative type of SK, respectively. 2a-2f showed atrophic type, hyperkeratosis type, Bowen disease type, proliferative type, spinous process release type and pigment type of AK, respectively.

本研究中, SK 以棘层肥厚型 (52.9%) 和角化过度型 (38.2%) 多见。SK 棘层肥厚型主要表现为: 表皮增厚, 棘细胞层肥厚, 棘层内多见基底样细胞, 黑素颗粒多见。SK 角化过度型主要表现为: 角化过度, 乳头瘤样增殖, 棘层增厚, 真皮乳头呈指状凸起, 表皮内可见假性角质囊肿。SK 病理统计见表 5。

本研究中, AK 以萎缩型 (47.0%) 和角化过度型 (26.5%) 多见。AK 萎缩型主要表现为: 表皮萎缩, 可伴轻度角化, 基底层细胞可呈芽蕾状向真皮上部增生, 细胞排列紊乱, 具有非典型性。

表 5 SK 病理分型

Table 5 Pathological types of SK

Pathological types	Spinous layer hypertrophic type	Hyperkeratosis type	Reticular type	Irritative type	Clonotype
Count [n %]	256(52.9)	185(38.2)	29(6.0)	14(2.9)	0(0)

表 6 AK 病理分型

Table 6 Pathological types of AK

Pathological types	Atrophic type	Hyperkeratosis type	Bowen disease type	Proliferative type	Spinous process release type	Pigment type
Count [n %]	32(47.0)	18(26.5)	7(10.3)	8(11.8)	2(2.9)	1(1.5)

AK 角化过度型主要表现为:广泛角化过度伴角化不全,角质层增厚明显,呈皮角样,棘层肥厚,基底层具有非典型性。病理统计见表 6。

2.7 SK 与 AK 误诊疾病构成

484 例 SK, 临床与病理诊断均为 SK 有 342 例, 符合率 70%, 误诊率为 29%。临床诊断为其他疾病的有 142 例, 其中: AK 15 例(3%), 基底细胞癌 5 例(1%), cSCC 6 例(1%), 色素痣 39 例(8%), 皮肤纤维瘤 4 例(0.8%), 血管瘤 7 例(1%), Bowen 病 9 例(2%), 黑色素瘤 2 例(0.2%), 病毒疣 28 例(6%), 皮损性质待查 27 例(6%)。

68 例 AK, 临床与病理诊断均为 AK 有 25 例, 符合率为 37%, 误诊率为 63%。其中 3 例合并 cSCC, 临床诊断为其他疾病的有 43 例, 其中 SK 16 例(24%)、Bowen 病 8 例(12%), 色素痣 6 例(9%)、cSCC 3 例(4%), 寻常疣 3 例(4%)、湿疹 4 例(6%)、扁平苔藓 1 例(1%)、皮角 2 例(3%)。

3 讨论

本研究中, SK 患病性别构成比无差异, 患者头面部皮损占 49.2%, 躯干及臀部占 34.9%, 与既往研究一致。国外文献报道 SK 通常出现在 50 岁以上的患者中, 且随年龄增长患病率增加, 尽管 SK 病变在中老年人中更为常见, 但也可出现在年轻人中, 且肤色较浅的人群中 SK 似乎更常见^[1]。本研究中, SK 的病理以棘层肥厚型(52.9%)和角化过度型(38.2%)为主, 这与既往报道一致^[2]。

本病需与 (色素沉着) 基底细胞癌、(色素沉着)Bowen 病、(疣状)黑色素瘤、乳腺外佩吉特病、寻常疣、黑棘皮症等鉴别^[1, 3, 4]。本研究中 SK 误诊率为 29%, 误诊疾病排前三的为: 色素痣、病毒疣、AK, 这与国内大多报道基本一致。近年, 新的皮肤病诊断技术层出不穷, 皮肤镜、反射共聚焦显微镜等均有助于鉴别 SK。Chen 等^[9]研究了 4361 例皮肤镜诊断为 SK 的患者, 最终病理确诊为 SK 的占 86.2%。皮肤镜将 3.1%(136 例)的肿瘤误诊为 SK, 包括基底细胞癌(33 例)、黑色素瘤(12 例)及 cSCC(9 例), 作者指出皮肤镜表现中仅蓝黑色征可有效增加黑色素瘤诊断准确率。SK 诊断需注意皮损形态、质地、皮肤镜特征等的一致性, 如不一致, 需要排除肿瘤, 必要时活检。皮肤镜还有助于鉴别 SK 与 cSCC, 研究认为这两类疾病均显示出血管多态性, 故不宜通过血管结构和形态进行鉴别, 但是当发现存在点状血管时, cSCC 的可能性明显提高, 而发夹状血管则更能预示 SK。预测 cSCC 的征像包括: 斑点状血管、线状分支血

管、白色无结构区域、滤泡周围白色圆圈、弥漫性不规则或周围血管排列、中心鳞片排列。相反, 发夹状血管、弥漫性规整的血管排列和血管周围多发白色晕则更可能预示着 SK^[6]。Mazzeo^[7]回顾性分析了 72 例已排除肿瘤可能的 SK 患者, 所有患者均呈现出 SK 特征性的表现, 但是有高达 80% 患者皮肤镜呈现出黑色素细胞病变的表现, 某些 SK 可模仿黑色素瘤的皮损表现。为避免误诊, 建议先排除黑色素细胞病变, 再寻找 SK 证据^[8]。反射共聚焦显微镜对 SK 诊断虽有帮助, 但有局限性, 因 SK 本身就有不同的图像模式, 而不同亚型 SK 也显示不同图像模式, 这增加了诊断的迷惑性。另外, 人体使用反射共聚焦显微镜的深度有限, 可能无法获得表皮交界处或真皮浅层病变的高质量图像^[9]。色素痣和病毒疣临床常见, 也较易误诊为 SK。痣大多发生在生命的前 20 年, SK 多发生在 30 岁以后, 随年龄增长而越来越常见。病毒疣与 SK 的鉴别点主要在于前者似乎是嵌在皮肤里的, 而不是在皮肤表面上, 多呈灰褐色、肤色; 而 SK 呈褐色、棕色、黑色, 且 SK 几步不会发生在手足。此外, 极少数情况下, 肿瘤可合并 SK, 克隆型、刺激型 SK 与皮肤肿瘤的皮肤镜表现非常相似, 需要活检鉴别^[10]。Lim 等^[11]分析了 639 例 SK 患者的组织学, 发现 9% 患者合并肿瘤, 且其中 8.2% 是 SK 合并黑色素瘤。

AK 和 cSCC 的危险因素有: 累积紫外线暴露量、肤色浅、高龄、遗传性皮肤病、慢性炎症、接触有毒物质(如砷、焦油)、免疫抑制及 HPV 感染等^[12, 13]。本研究中绝大多数 AK 患者皮损发生于头面部, 即暴露部位, 更说明了 AK 发生与紫外线照射密切相关。AK 是上皮细胞非典型增生所致, 好发于面部、手背等部位。本研究中发生于头面部的 AK 患者占 87%, 这与既往报道的 AK 好发部位一致。本研究中 AK 病理分型以萎缩型(47.0%)和角化过度型(26.5%)为主, 许多型别有互相重叠的表现, 本病组织学可表现为角化过度、角化不全、表皮萎缩及真皮浅层炎细胞浸润等。AK 在全球患病率为 11-25%, 与皮肤白皙、年龄和性别有关^[14], 男性有更高的患病率, 因为男性一生中有更高的紫外线暴露量^[15]。本研究中女性患者多于男性, 与国外报道不符, 可能与不同地域、肤色、职业、户外活动量等因素有关。AK 患病率随年龄增加而增长, 从 20-29 岁白种人中的 < 10%, 到 60-69 岁的 80%^[16]。本研究中也能看到相同的规律, 五个年龄段中, 随年龄增加, AK 患病人数也呈现出逐渐增多的趋势。世界卫生组织认为生活在赤道附近的白种人 AK 患病率最高, 皮肤白皙的人群更容易受到紫外线辐射的致癌作用, 发生 AK 的风险也越高, OR 值为 1.7-6.9^[15]。在全球范围内, AK 在澳

大利亚患病率最高,因那里的人群皮肤类型是白色,且紫外线暴露量很高^[7]。目前认为 AK 为早期癌变,临床上误诊率较高,由于 AK 诊断标准缺乏特异性,肿瘤或炎症性疾病易被误诊为 AK,如 SK、Bowen 病、红皮病、疣、黑色素瘤和各种良性上皮肿瘤等^[8]。本研究中 AK 误诊率为 63%,误诊疾病排前三的为:SK、Bowen 病和色素痣,这与国内大多报道 AK 误诊疾病来源相似。AK 误诊率较高,考虑与其发病率不高、重视程度不够及诊断经验有限等有关。Azimi 等^[9]报道蛋白质组学分析有助于鉴别 AK、Bowen 病和 cSCC,生物信息显示,AK 和 cSCC 病变与凋亡减少有关,而 Bowen 病与 DNA 损伤修复途径的过度表达有关。Takayama 等^[20]报道人基膜聚糖是鉴别 AK 和 Bowen 病的一种新的标记物,我们发现 37 例 Bowen 病患者中 34 例人基膜聚糖阳性,而所有 AK 患者该标志物阴性。

cSCC 和 AK 在组织学和病因学上具有相似性,他们是皮肤对致癌刺激的一种极端反应^[21]。AK 具有发展成浸润性鳞状细胞癌的潜力,且可能发生转移^[22]。cSCC 可以是新生的,也可以是在已有 AK 的基础上产生的。有研究表明大约 16% AK 在 10 年时间里可进展至侵袭性鳞癌,Pires 指出大约 59%的 cSCC 起源于 AK 的癌前病变^[23]。从 AK 到 cSCC 转变的概率和速度是个体的、高度可变的和不可预测的。单个 AK 病变每年有 0%至 0.075%可能性进展至 cSCC,如果其他地方已有 cSCC,估计每年每个病变的进展率为 0.53%^[23]。本研究中,cSCC 的患病率男性高于女性,且在 46-60 岁年龄段,cSCC 好发于非暴露部位,在≥ 76 岁年龄段,cSCC 好发于暴露部位。cSCC 患者男性多于女性,这与男性多从事户外工作及较少使用护肤品等可能有关。国外文献报道,cSCC 在白种人中更常见,发病率随年龄增加而增加,大多发生于 60 岁左右^[24]。

SK、AK、cSCC 三种疾病之间各有异同,彼此之间也易发生误诊。临床工作中,在充分收集临床信息的基础上,可适当运用辅助诊断工具,减少漏诊、误诊,为 SK、AK 及 cSCC 患者提供有效帮助。

参 考 文 献(References)

- [1] Karadag A S, Parish L C. The status of the seborrheic keratosis[J]. Clin Dermatol, 2018, 36(2): 275-277
- [2] 施健, 缪旭, 林桦. 脂溢性角化病 96 例和日光性角化病 28 例临床与病理分析[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2012, 26(08): 704-705
- [3] Bakke J R, McMurray S L, Peck A S H, et al. Seborrheic keratosis-like lesions localized to tattoo[J]. JAAD Case Rep, 2019, 5(3): 274-276
- [4] Karen D A P F, Diana C S M, Aretha B N, et al. Collision tumor: pigmented Bowen's disease and seborrheic keratosis [J]. An Bras Dermatol, 2018, 93(5): 10-1590
- [5] Chen T Y, Morrison A O, Cockerell C J. Cutaneous malignancies simulating seborrheic keratoses: An underappreciated phenomenon? [J]. J Cutan Pathol, 2017, 44(9): 747-748
- [6] Cimpean I, Theate I, Vanhootehem O. Seborrheic keratosis evolution into squamous cell carcinoma: A truly modified sun-related tumor? A case report and review of the literature[J]. Dermatol Reports, 2019, 11 (1): 7999
- [7] Mazzeo M, Manfreda V, Diluvio L, et al. Dermoscopic Analysis of 72 "Atypical" Seborrheic Keratoses [J]. Actas Dermosifiliogr, 2019, 110 (5): 366-371
- [8] Chen L L, Dusza S W, Jaimes N, et al. Performance of the First Step of the 2-Step Dermoscopy Algorithm[J]. JAMA Dermatol, 2015, 151(7): 715-721
- [9] Guo A, Chen J, Yang C, et al. The challenge of diagnosing seborrheic keratosis by reflectance confocal microscopy [J]. Skin Res Technol, 2018, 24(4): 663-666
- [10] Ralph P B, Sabine L, Ashfaq A M. Differential Diagnosis of Seborrheic Keratosis: Clinical and Dermoscopic Features [J]. J Drugs Dermatol, 2017, 16(9): 835-842
- [11] Lim C. Seborrheic keratoses with associated lesions: a retrospective analysis of 85 lesions[J]. Australas J Dermatol, 2006, 47(2): 109-113
- [12] Werner R N, Sammain A, Erdmann R, et al. The natural history of actinic keratosis: a systematic review[J]. Br J Dermatol, 2013, 169(3): 502-518
- [13] Hillen U, Ulrich M, Alter M, et al. Kutanes Plattenepithelkarzinom unter Berücksichtigung besonderer Patientengruppen [J]. Der Hautarzt, 2014, 65(7): 590-599
- [14] Chetty P, Choi F, Mitchell T. Primary care review of actinic keratosis and its therapeutic options: a global perspective [J]. Dermatol Ther, 2015, 5(1): 19-35
- [15] Fagnoli M C, Altomare G, Benati E, et al. Prevalence and risk factors of actinic keratosis in patients attending Italian dermatology clinics[J]. Eur J Dermatol, 2017, 27(6): 599-608
- [16] Green A, Beardmore G, Hart V, et al. Skin cancer in a Queensland population[J]. J Am Acad Dermatol, 1988, 19(6): 1045-1052
- [17] Sophie C F, Robert J T V D, Emilia A D, et al. Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in the general population: the Rotterdam Study[J]. J Invest Dermatol, 2013, 133(8): 10-1038
- [18] Grob J. Actinic keratosis: diagnostic difficulties and misinterpretation [J]. Eur J Dermatol, 2012, 22(S1): 10-12
- [19] Azimi A, Yang P, Ali M, et al. Data Independent Acquisition Proteomic Analysis Can Discriminate between Actinic Keratosis, Bowen's Disease, and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma [J]. J Invest Dermatol, 2020, 140(1): 212-222
- [20] Takayama R, Ishiwata T, Ansai S, et al. Lumican as a novel marker for differential diagnosis of Bowen disease and actinic keratosis[J]. Am J Dermatopathol, 2013, 35(8): 827-832
- [21] Dirschka T, Gupta G, Micali G, et al. Real-world approach to actinic keratosis management: practical treatment algorithm for office-based dermatology[J]. J Dermatolog Treat, 2017, 28(5): 431-442
- [22] Schmitz L, Gambichler T, Gupta G, et al. Actinic keratosis area and severity index (AKASI) is associated with the incidence of squamous cell carcinoma [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2018, 32 (5): 752-756
- [23] Gutzmer R, Wiegand S, Kölbl O, et al. Actinic Keratosis and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma[J]. Dtsch Arztebl Int, 2019, 116 (37): 616-626
- [24] Que S K T, Zwald F O, Schmults C D. Cutaneous squamous cell carcinoma[J]. J Am Acad Dermatol, 2018, 78(2): 237-247