

Vesna Vidmar¹, Tijana Orešič Barac², Jovan Miljković³

Multipli keratoakantomi

Multiple Keratoacanthomas

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: multipli keratoakantomi, fotokemoterapija, ultravijolično sevanje, luskavica

Keratoakantom je pogost epidermalni tumor, histopatološko podoben ploščatoceličnemu karcinomu. Multipli keratoakantomi so heterogena skupina prirojenih ali pridobljenih motenj, v etiopatogenezo nastanka naj bi bili vpleteni številni dejavniki, med drugim ultravijolični žarki, ionizirajoče sevanje, virusi (humani virusi papiloma), kemični karcinogeni (katrani), imunološki in genetski dejavniki. V prispevku predstavljamo primere treh bolnikov, pri katerih se dalj časa pojavljajo multipli keratoakantomi, bazalnocelični in ploščatocelični karcinomi kože. Vsi bolniki se več kot 40 let zdravijo zaradi generalizirane luskavice. Večkrat so bili zdravljeni s sistemsko fototerapijo, med zdravljenjem so prejeli visoke kumulativne doze ultravijoličnih žarkov A. Zaradi pojava keratoakantomov je bilo zdravljenje s psoraleni in ultravijoličnimi žarki A pri vseh bolnikih prekinjeno, kljub temu smo še vedno opažali kontinuiran pojav zgoraj omenjenih sprememb. Zaradi pogostih ponovitev luskavice so bolniki v življenju velikokrat izpostavljeni ultravijoličnim žarkom A, kar ima za posledico večjo dovzetnost za pojav nemelanomskih novotvorb. Pojav multiplih keratoakantomov pri predstavljenih bolnikih lahko z veliko verjetnostjo pripišemo dolgotrajni sistemski fotokemoterapiji.

ABSTRACT

KEY WORDS: multiple keratoacanthomas, photochemotherapy, ultraviolet radiation, psoriasis

Keratoacanthoma is an epidermal malignancy, which histopathologically resembles to squamous cell carcinoma. Multiple keratoacanthomas are a heterogeneous group of inherited or acquired disorders. Several different mechanisms may be responsible for their development, including UV radiation, ionizing radiation, viruses (human papillomavirus), and chemical carcinogens (tar), as well as certain immunologic and genetic factors. The article is a report on three patients who developed multiple keratoacanthomas and several squamous cell or basal cell carcinomas while receiving photochemotherapy. They had a history of psoriasis of over 40 years' duration and had been periodically treated with systemic photochemotherapy because of generalized psoriasis that was resistant to topical treatment. Throughout the years of treatment with photochemotherapy, they received high cumulative doses of UVA rays. Because of development of these cutaneous tumors, photochemotherapy was discontinued, but continued development of the above-mentioned lesions was nevertheless noticed. Due to frequent recurrences of psoriasis, these patients receive high doses of UVA rays in their lifetime and therefore have a significantly increased risk for the development of nonmelanoma skin malignancies. The occurrence of multiple keratoacanthomas in the presented cases can be attributed with a great probability to long-term photochemotherapy.

¹ Vesna Vidmar, abs. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; vesnavidmar@gmail.com

² Tijana Orešič Barac, dr. med., Oddelek za kožne in spolne bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

³ Prim. doc. dr. Jovan Miljković, dr. med., Oddelek za kožne in spolne bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

UVOD

Luskavica (lat. *psoriasis vulgaris*) je pogosta kronična, imunsko pogojena, neozdravljiva kožna bolezen, katere vzrok ni pojasnjen. Bolezen v zahodnem svetu prizadene 1–2% prebivalstva, spola sta zastopana približno enako. Luskavica ali psoriaza je dobila ime iz grške besede *psora*, ki pomeni garje, srbečica, in vse do konca 19. stoletja so jo pogosto zamenjevali s to boleznijo ali celo z gobavostjo (1).

Po starosti bolnikov ob izbruhu boleznih razlikujemo 2 tipa. Zgodnja psoriaza oz. tip I se začne pred 40. letom starosti, družinska anamneza je pogosto pozitivna. Pozna psoriaza oz. tip II se pojavi po 40. letu starosti, pogosto z negativno družinsko anamnezo, blažjimi kožnimi spremembami ter pogostejšo prizadetostjo sklepov in nohtov (2).

Danes velja, da je luskavica poligenetska, z več dejavniki pogojena bolezen. Dedna komponenta je dokaj očitna, saj je povezana s kromosomi 1q, 4q, 6p, 17q in drugimi. Kadar ima bolezen eden od staršev, je verjetnost, da bodo otroci zboleli za luskavico 10–20%, kadar jo imata oba, pa 60–70%. Pomembni so tudi tako imenovani sprožilni dejavniki, ki so lahko zelo različni. Mednje spadajo npr. akutne infekcije, nekatera zdravila, mehansko draženje, nekatere bolezni (npr. streptokokna angina), alkohol, hormonske spremembe in stres (1, 3).

Za luskavico je značilno, da je prehod celic iz bazalne v roženo plast pospešen, z 28 dni pri zdravih ljudeh se skrajša na 4–7 dni. Število mitoz v epidermisu je približno 6-krat večje, cikel celične delitve se skrajša s 457 na 37 ur. Posledica teh dogajanj je med drugim nepopolna poroženelost, ki se na koži kaže z luskami, v histopatoloških rezih pa kot parakeratoza. Prevladuje mnenje, da so hiperplazija in druge patološke spremembe epidermiša posledica aktiviranja imunološkega sistema na lokalni ravni (4).

Najpogostejše se pokaže v obliki ostro omejenih buncic (papule), pokritih s srebrnkastimi luskami, ki se rade združujejo v večje plošče. Predilekcijska mesta so pri luskavici pogosto simetrična: komolci so prizadeti pri 70% bolnikov, kolena pri 50%, lasišče pri 45%, področje križa pri 15%. Pri luskavici so zelo pogosto spremenjeni nohti na rokah (pri 10–30% bolnikov), značilne so predvsem pikčaste vdol-

binice, distalna oniholiza in motna površina nohta (oljni madež). Pri 10–15% bolnikov z luskavico se pojavijo tudi težave s sklepi, tako imenovani psoriatični artritis, ki lahko zelo močno prizadene sklepe in jih z leti deformira. Spremenjeni so predvsem mali sklepi rok in stopal (2).

Luskavica je še vedno bolezen, za katero ni vzročnega zdravila. Za lokalno zdravljenje uporabljamo salicilno kislino, katrane, kortikosteroide in kalcipotriol. Za sistemsko zdravljenje uporabljamo retinoide, metotreksat, ciklosporin in biološka zdravila. Fotokemoterapija je metoda, pri kateri uporabljamo umetno ultravijolično (UV) sevanje hkrati s sredstvom za fotosenzibilizacijo. Z zdravljenjem dosežemo različno uspešno prehodno izboljšanje (remisijo), ki traja različno dolgo, tudi več let (5, 6).

FOTOKEMOTERAPIJA

Fotokemoterapija (PUVA) je sodobna metoda zdravljenja kožnih bolezni, pri kateri kombiniramo fotosenzibilizirajoče spojine (psoralen, P) in dolgovalovne ultravijolične žarke A (UVA), s katerimi izzovemo nadzirani fototoksični odziv. Fotosenzibilizator uporabimo sistemsko ali lokalno, saj je energija sevanja UVA prenizka in sama ni terapevtsko dovolj učinkovita. Pod vplivom UV-sevanja se psoraleni združijo z jedrno DNA keratinocitov v fotoadukte, ki zavirajo njihovo proliferacijo (7).

Prvi so fotokemoterapijo z uporabo rastlinskih ekstraktov, ki so vsebovali psoralen, uporabili Egipčani 1500 let pred našim štetjem. Leta 1974 je nastal akronim PUVA, po tem ko so prvič uspešno zdravili luskavico z uporabo psoralenov, natančneje 8-metoksipsoralena (metoksalen), in UVA-žarkov. Glavne indikacije so vse oblike luskavice, kutani T-celični limfomi, atopijski dermatitis, vitiligo, polimorfna fotodermatoza, alopecia areata, granuloma anulare, prurigo in lichen ruber planus (8).

Prednost metode PUVA je, da se izogne mo sevanju z UV-žarki valovnih dolžin pod 235 nm, ki so bolj karcinogeni za kožo. Neugodno je, da 8-metoksipsoralen ob aplikaciji *per os* ostane v krvi še več ur po terapiji, zato se mora bolnik izogibati sonca še vsaj 8 ur in

nositi temna zaščitna očala. Metoksalen v kombinaciji z UVA-žarki je znan karcinogen. V študijah so ugotovili večje tveganje za razvoj kožnih novotvorb pri bolnikih z luskavico, ki so bili zdravljeni s PUVA (8, 9).

KERATOAKANTOM

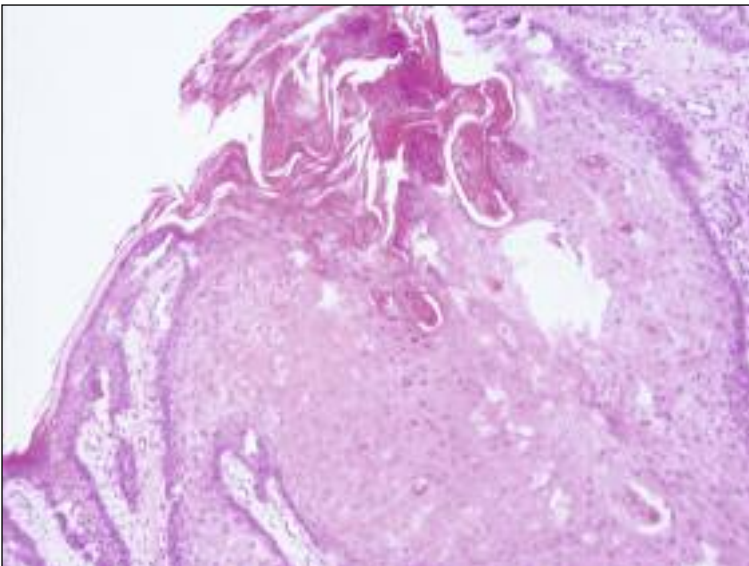
Keratoakantom je pogost epidermalni tumor, histopatološko podoben ploščatoceličnemu karcinomu (angl. *squamous cell carcinoma*, SCC). Nekateri avtorji gledajo na keratoakantom kot na tumor lastne entitete, drugi jih imajo za obliko ploščatoceličnega karcinoma. Zanj je značilna hitra rast, v nekaj tednih ali mesecih zraste v bledo rjavkasto ali rdečkasto papulo, premera 1 cm ali več. Papula je v sredini ugreznjena, v ugreznini je roževinast čep. Večinoma nastanejo pri svetlopoltih posameznikih na koži, izpostavljeni UV-sevanju. Pogosteje se pojavljajo pri starejših, pri katerih gre ponavadi za solitarne spremembe. V nekaj mesecih lahko pride do spontane resolucije, celijo se običajno z brazgotino (10–12).

Benigna oz. maligna narava keratoakantomov še ni z gotovostjo razjasnjena. V večini primerov gre za benigni potek, čeprav so opisani primeri, ko keratoakantom metastazira. Keratoakantom je histološko zelo podo-

ben ploščatoceličnemu karcinomu, tudi dermatopatolog ju včasih ne more z zanesljivostjo ločiti, pogosto pa je napisana histopatološka diagnoza: ploščatocelični karcinom po tipu keratoakantoma. Raziskave so pokazale, da se le v 81 % primerov keratoakantomov lahko z gotovostjo izključi diagnoza ploščatoceličnega karcinoma in da se le v 86 % primerov ploščatoceličnega karcinoma lahko z gotovostjo izključi keratoakantom. Ker velja, da se ploščatocelični karcinom lahko klinično in histološko kaže kot keratoakantom, je pri dvomu nujen terapevtski pristop, kot da gre za ploščatocelični karcinom (13).

Pojav multiplih keratoakantomov je prvič opisal Smith leta 1934. K razvoju multiplih keratoakantomov naj bi prispevali naslednji dejavniki: UV-sevanje, ionizirajoče sevanje, kemični karcinogeni (mineralna olja, katran), virusi (humani virusi papiloma), imunološki in genetski faktorji (13, 14).

Histopatološko je značilna omejena psevdоеpiteliomatozna hiperplazija epidermisa s središčno vdolbino, v kateri je velik roževinast čep (slika 1) (14). Domneva se, da novotvorbe nastanejo zaradi vpliva mutagenih psoralenskih fotoaduktorjev, ki nastajajo v keratinocitih med fotokemoterapijo (15).



Slika 1. Keratoakantom: psevdоеpiteliomatozna hiperplazija epidermisa s središčno vdolbino, v kateri je roževinast čep.

Danes poznamo različne možnosti zdravljenja keratoakantomov: kirurška ekscizija, elektrokoagulacija, krioterapija, laserska odstranitev, topikalni retinoidi in retinoidi *per os*, podofilin, intralezzijsko injiciranje bleomicina, 5-fluorouracil ter radioterapija (16).

PREDSTAVITEV PRIMEROV

Primer 1

84-letna bolnica (tip kože II) se zdravi zaradi luskavice 40 let. V družini ni podatkov o kožnih obolenjih ali neoplazmah. Vrsto let se zdravi zaradi povišanega krvnega tlaka, kronične obstruktivne pljučne bolezni in kardiomopatije.

Zdravljena je bila z različnimi luščilnimi in kortikosteroidnimi mazili ter kalcipotriolom, od sistemske terapije je večkrat prejela retinoide in tudi kortikosteroide. Večkrat je bila zdravljena s terapijo PUVA in SUP (selektivna ultravijolična fototerapija). V 13-ih letih zdravljenja je prejela naslednje kumulativne doze: PUVA 4208 J/cm² in SUP 4707 mJ/cm².

Zadnjih nekaj let smo pri bolnici opazili pojav številnih keratoakantomov na koži, zato smo prenehali z obsevalno terapijo. Kljub temu je bila velikokrat obravnavana zaradi multiplih keratoakantomov, ploščatoceličnih

in bazalnoceličnih karcinomov po koži celega telesa. Le-ti so bili odstranjeni s kirurško ekscizijo, krioterapijo in elektroterapijo, s predhodno histološko verifikacijo ali brez nje.

Ob zadnji hospitalizaciji, 8 let po prenehanju s fotokemoterapijo, smo ob kliničnem pregledu opazili multiple keratoakantome po obeh spodnjih okončinah ter difuzne aktične okvare kože obraza, trupa in ekstremitet (slika 2).

Primer 2

67-letni bolnik (tip kože I) se zdravi zaradi luskavice 42 let. V družini ni podatkov o kožnih obolenjih ali neoplazmah. Vrsto let se zdravi zaradi sladkorne bolezni, povišanega krvnega tlaka in povišanih maščob v krvi.

Zaradi generalizirane luskavice je bil večkrat zdravljen s sistemske terapijo PUVA, občasno kombinirano s sistemskimi retinoidi. Bolnik je v 15-ih letih zdravljenja s sistemske fotokemoterapijo prejel kumulativno dozo 2151 J/cm². Sedem let po začetku zdravljenja s PUVA smo opazili prvo klinično sumljivo spremembo na zgornji ustnici. Histološko je šlo za SCC, ki je bil zdravljen z radioterapijo.

Tekom let smo opazili razvoj številnih tumorjev na obrazu, trupu in ekstremitetah (slika 3). Opravljene so bile biopsije različnih



Slika 2. Keratoakantom na difuzno aktično okvarjeni koži.



Slika 3. Keratoakantomi na aktinično okvarjeni koži.

sprememb, ki so bile večinoma interpretirane kot SCC, keratoakantomi, bazalnocelični karcinomi (angl. *basal cell carcinoma*, BCC), enkrat kot Bowenova bolezen. Spremembe so bile odstranjene s kirurško ekscizijo, elektrokoagulacijo ali zdravljenje z radioterapijo.

Zaradi pojava omenjenih sprememb je bilo zdravljenje s PUVA prekinjeno. Kot nadaljnjo terapijo je bolnik lokalno prejemal steroide in sistemske retinoide. Kljub prekinitvi zdravljenja s PUVA so se pri bolniku še vedno pojavljali keratoakantomi ter ploščatocelični in bazalnocelični karcinomi.

Primer 3

59-letna bolnica (tip kože II) se zdravi zaradi luskavice 42 let. V družini ni podatkov o kožnih obolenjih ali neoplazmah. Pri bolnici gre za kronično plačno luskavico in psoriatični artritis. Vrsto let se zdravi zaradi povišanega krvnega tlaka.

Lokalno je bila zdravljena s kortikosteroidnimi in keratolitimi mazili, od sistemske terapije je prejela retinoide, citostatike, imunosupresive in kortikosteroide. Večkrat je bila zdravljena s terapijo PUVA, s katero smo prekinili leta 1996. S sistemske terapijo PUVA je v 9-ih letih zdravljenja prejela kumulativno dozo 3250 J/cm².

Zadnjih nekaj let pri bolnici opažamo pojav številnih keratoakantomov. Tumorji so se pojavljali po koži vsega telesa, odstranjeni so bili s kirurško ekscizijo, krioterapijo ali zdravljeni z radioterapijo.

RAZPRAVLJANJE

UV-sevanje je pomemben etiološki dejavnik za razvoj nemelanomskih novotvorb kože. Genetsko regulirana količina pigmenta melanina določa posameznikovo porjavlost kože in varuje kožo pred delovanjem UV-sevanja. Posamezniki s tipom kože I in II po Fitzpatricku imajo višjo stopnjo tveganja za razvoj malignega melanoma in nemelanomskih novotvorb, saj imajo nižjo toleranco za sončno svetlobo (tabela 1) (17). Dva predstavljeni bolnika imata tip kože II, en bolnik tip kože I, s čimer so zaradi manjše količine pigmenta dovzetnejši za škodljive učinke UV-sevanja.

Fotokarcinogeneza je zapleteno in kompleksno dogajanje. UV-sevanje neposredno poškoduje jedrno DNA v keratinocitih, Langerhansovih celicah, melanocitih in drugih celicah. Pri nastanku malignih tumorjev razlikujemo tri faze: iniciacijo, promocijo in maligno alteracijo. UV-sevanje lahko deluje kot iniciator ali promotor pri razvoju neoplazme. Pomemben pa je tudi zaviralni vpliv

Tabela 1. *Tipi kože po Fitzpatricku.*

Tip kože	Značilnosti
I	koža je ob izpostavljanju UV-žarkom vedno opečena in nikoli ne porjavi
II	koža je ob izpostavljanju UV-žarkom vedno opečena in le včasih potemni
III	koža je ob izpostavljanju UV-žarkom včasih opečena in vedno potemni
IV	koža ob izpostavljanju UV-žarkom vedno potemni in je le redko opečena
V	koža, ki je vedno nekoliko pigmentirana
VI	temna polt

UV-sevanja na imunski sistem (17–19). Koža lahko svetlobne žarke, ki dosepejo do nje, odbije ali absorbira. Odbiti žarki praviloma ne povzročajo škode, absorpcija le-teh pa ima lahko različne posledice. Fotobiološke učinke povzroča praviloma v koži absorbirano UV-sevanje. Kromatofore so molekule, ki na koži ali v njej absorbirajo UV-sevanje (DNA, melanin, nekatere beljakovine), pri tem preidejo v eksitirano stanje. Eksitirane molekule so zelo reaktivne, kar povzroči fotoprodukte (timidinski dimeri, prosti radikali, lipidni peroksidi, okvarjeni encimi). Posledice teh dogajanj so okvare celic in tkiv, mutacije DNA, okvare encimov in lizosomov ter sproščanje mediatorjev vnetja (histamin, interlevkini, prostaglandini) (19–22). Predstavljeni bolniki so bili večkrat zdravljeni s sistemsko fototerapijo, med zdravljenjem pa so prejeli visoke kumulativne doze UVA-žarkov. Zaradi večje izpostavitve UV-žarkom imajo zvišano tveganje za razvoj nemelanomskih novotvorb in prekan - ceroz (npr. aktinična keratoza, Bowenova bolezen) v primerjavi z zdravo populacijo. Pri vseh 3 bolnikih smo opažali difuzno aktinično okvaro kože, številne ploščatocelične in bazalnocelične karcinome, multiple keratoakantome, pri drugem bolniku tudi pojav Bowenove bolezni, kar govori v prid škodljivemu delovanju UV-žarkov.

Povezava med izpostavljanjem UV-sevanju in SCC je močnejša kot za druge kožne tumorje. Ploščatocelični karcinom se značilno pojavlja na mestih, ki so prejela najvišje kumulativne doze UV-žarkov (19). Bolniki z luskavico ne prejemajo samo večjih doz UVA-žarkov ob terapiji (PUVA), temveč se dodatno tudi zelo pogosto sami sončijo (UVA in UVB) ali obiskujejo solarij. Pri naših bolnikih opažamo pogostejše pojavljanje SCC in

tudi BCC na okončinah ter na glavi, torej na mestih, ki so UV-sevanju bolj izpostavljena, oz. na mestih, kjer je poleg terapevtske doze UV-žarkov delovalo tudi sevanje, ki so mu bili vsakodnevno izpostavljeni. Verjetneje so omenjene spremembe posledica dolgoletnega izpostavljanja kože različnim izvorom UV-žarkov (tako fototerapije kot sončenja). Keratoakantomi se pri opisanih bolnikih pojavljajo difuzno po koži celotnega telesa, na izpostavljeni in tudi na neizpostavljeni koži.

Fotokemoterapija je uspešna metoda za zdravljenje luskavice, a je njena uporaba omejena zaradi kontraindikacij (23). Tveganje za razvoj nemelanomske novotvorbe je pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s PUVA 2,6-krat večje kot v kontrolni skupini. Višja pojavnost SCC je sorazmerna kumulativni dozi PUVA. Visoke doze PUVA (nad 300 obsevanj) nosijo 80-krat večje celokupno tveganje za SCC, srednje doze PUVA (101–200 obsevanj) povečajo tveganje za 20-krat, nizke doze PUVA pa povečajo tveganje za razvoj SCC za 10-krat (24). Predstavljeni bolniki so bili v preteklosti izpostavljeni visokim dozam PUVA, kljub prekinitvi fotokemoterapije pa smo pri vseh bolnikih opažali kontinuirano pojavljanje nemelanomskih novotvorb, tako SCC, BCC kot keratoakantomov, kar potrjuje izsledke predhodnih raziskav.

Domneva se, da keratoakantomi nastanejo zaradi vpliva mutagenih psoralenskih fotoaduktorjev, ki nastajajo v keratinocitih med fotokemoterapijo (15). Najpogosteje uporabljamo 8-metoksipsoralen v odmerku 0,6 mg/kg telesne teže, najvišjo koncentracijo v krvi doseže približno 2 uri po zaužitju. Vprašanje ostaja, ali lahko z drugimi načini aplikacije metoksiporalena (npr. kopelna PUVA) ali z uporabo drugih fotosenzitizatorjev (5-metoksipsoralen, tri

metoksipsoralen) zmanjšamo pojavnost sprememb pri bolnikih z luskavico, zdravljenih s fotokemoterapijo (25, 26).

ZAKLJUČEK

Terapija PUVA predstavlja velik napredek v zdravljenju psoriaze, ker pa boleznj ne

pozdravi, prejmejo bolniki veliko količino UVA-žarkov (merjeno s kumulativno dozo). Zaradi tega imajo značilno večje tveganje za razvoj nemelanomskih novotvorb. Pojav multiplih keratoakantomov pri predstavljenih pacientih lahko z veliko verjetnostjo pripišemo dolgotrajni terapiji s sistemsko fotokemoterapijo.

LITERATURA

1. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*. 2007; 445 (7130): 866-73.
2. Arzenšek J. Eritematoskvamozne dermatoze. In: Kansky A, eds. Kožne in spolne bolezni. Ljubljana: Združenje slovenskih dermatovenerologov; 2002. p. 196-203.
3. Nestle FO. Psoriasis. *Curr Dir Autoimmun*. 2008; 10: 65-75.
4. Albanesi C, De Pita O, Girolomoni G. Resident skin cells in psoriasis: a special look at the pathogenetic functions of keratinocytes. *Clin Dermatol*. 2007; 25 (6): 581-8.
5. Schneider LA, Hinrichs R, Scharffetter-Kochanek K. Phototherapy and photochemotherapy. *Clin Dermatol*. 2008; 26 (5): 464-76.
6. Kostivić K, Pasić A. Phototherapy of psoriasis: review and update. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2004; 12 (1): 42-50.
7. Hofmann C, Plewig G, Braun-Falco O. Bowenoid lesions, Bowen's disease and keratoacanthomas in long-term PUVA-treated patients. *British Journal of Dermatology*. 1979; 101 (6): 685-92.
8. Gasparro FP. The Role of PUVA in treatment of psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2000; 1 (6): 337-48.
9. Sina B, Adrian RM. Multiple keratoacanthomas possibly induced by psoralens and ultraviolet A photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 1983; 9 (5): 686-8.
10. Kossard S, Tan KB, Choy C. Keratoacanthoma and infundibulocystic squamous cell carcinoma. *Am J Dermatopathol*. 2008; 30 (2): 127-34.
11. Schwartz RA. Keratoacanthoma: a clinico-pathologic enigma. *Dermatol Surg*. 2004; 30 (2 Pt 2): 326-33.
12. Schwartz RA. Keratoacanthoma. *J Am Acad Dermatol*. 1994; 30 (1): 1-19.
13. Weinstock MA, Coulter S, Bates J, et al. Human Papillomavirus and widespread cutaneous carcinoma after PUVA photochemotherapy. *Arch Dermatol*. 1995; 131 (6): 701-4.
14. Cribier B, Asch P, Grosshans E. Differentiating squamous cell carcinoma from keratoacanthoma using histopathological criteria: Is it possible? A study of 296 cases. *Dermatology*. 1999; 199 (3): 208-12.
15. Street ML, White JW Jr, Gibson LE. Multiple keratoacanthomas treated with oral retinoids. *J Am Acad Dermatol*. 1990; 23 (5 Pt 1): 862-6.
16. Craddock KJ, Rao J, Lauzon GJ, et al. Multiple keratoacanthomas arising post-UVB therapy. *J Cutan Med Surg*. 2004; 8 (4): 239-43.
17. Piette J, Merville-Louis MP, Decuyper J. Damages induced in nucleic acids by photosensitization. *Photochem Photobiol*. 1986; 44 (6): 793-802.
18. Soter NA. Acute effects of ultraviolet radiation on the skin. *Semin Dermatol*. 1990; 9 (1): 11-5.
19. Young AR, Chadwick CA, Harrison GI, et al. The similarity of action spectra for thymine dimers in human epidermis and erythema suggests that DNA is the chromophore for erythema. *J Invest Dermatol*. 1998; 111 (6): 982-8.
20. Wei Q, Lee JE, Gershenwald JE, et al. Repair of UV light-induced DNA damage and risk of cutaneous malignant melanoma. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95 (4): 308-15.
21. Ullrich SE. Mechanisms underlying UV-induced immune suppression. *Mutat Res*. 2005; 571 (1-2): 185-205.
22. Kappes UP, Rüniger TM. Short- and long-wave ultraviolet light (UVB and UVA) induce similar mutations in human skin cells. *J Invest Dermatol*. 2006; 126 (3): 667-75.
23. Penmetcha M, Highet AS, Hopkinson JM. Failure of PUVA in lichen myxoedematosus: acceleration of associated multiple keratoacanthomas with development of squamous carcinoma. *Clin Exp Dermatol*. 1987; 12: 220-3.
24. Abel EA, Sendagorta E, Hoppe RT. Cutaneous malignancies and metastatic squamous cell carcinoma following topical therapies for mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 1986; 14 (6): 1029-38.
25. Paltiel O, Adler B, Herschko K, et al. Are patients with psoriasis susceptible to the classic risk factors for actinic keratoses? *Arch Dermatol*. 2004; 140 (7): 805-10.
26. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, et al. *Dermatology*. 2nd ed. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin; 2009.