

Thérapeutiques en **DERMATO-VÉNÉROLOGIE**

17th European Society for Photodynamic Therapy in Dermatology

Nice – 16-17 mars 2018

Morceaux choisis

Rédaction : Dr Frantisek Neuwirth

Ce numéro est un compte rendu et/ou résumé des communications de congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche. Ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas avoir été validées par les autorités françaises et ne doivent pas être mises en pratique. Ce compte rendu a été réalisé sous la seule responsabilité de l'auteur et du directeur de la publication qui sont garants de l'objectivité de cette publication.

Édition réalisée avec le soutien institutionnel de Galderma

17th European Society for Photodynamic Therapy in Dermatology

Morceaux choisis

Compte rendu rédigé par le Dr Frantisek Neuwirth

Le président Lasse R. Braaten (Suisse) du 17^e congrès de l'European Society for Photodynamic Therapy, qui s'est tenu à Nice les 16 et 17 mars 2018, a souligné lors de son allocution d'ouverture les principaux objectifs de cet événement. Il est devenu la plateforme de la recherche, du développement, de l'utilisation clinique de la PDT et de la certification des médecins et des équipes impliqués.

Selon le sondage réalisé par RM Szeimies (Allemagne), l'assistance était composée majoritairement d'Européens (91 %), dermatologues pour la plupart (45 % d'hospitaliers ou hospitalo-universitaires et 39 % de libéraux). Ces médecins pratiquent la PDT (photothérapie dynamique) depuis plus de 10 ans pour 36 % d'entre eux et seulement 7 % se sont déclarés débutants. Pour la majorité (près de 80 %), l'utilisation de la PDT est une évidence pour le traitement des kératoses actiniques légères à modérées de la face et du scalp.

Données épidémiologiques

Les données épidémiologiques confirment la progression constante des NMSC (*Non Melanoma Skin Cancer*). Nicole Basset-Seguin (Paris) a montré que les cancers de la peau sont à la première place de tous les cancers avec une incidence qui continue d'augmenter. Cette constatation confirme que les néoplasies cutanées constituent un réel problème de santé publique. En France, l'incidence a triplé entre 1980 et 2011 et des données similaires sont retrouvées également dans d'autres pays européens. Par exemple, au Danemark, les carcinomes basocellulaires sont passés, entre 1978 et 2007, de 27,1 à 96,6 cas/100 000 chez les femmes et de 34,2 à 91,2 cas/100 000 chez les hommes. En Hollande, entre 1973 et 2008, ce chiffre est passé de 40 à 148 cas/100 000 chez les hommes et de 34 à 141/100 000 chez les femmes. Mais, c'est en Australie que

l'évolution est la plus alarmante (fig. 1) [1]. Quelques notions récentes concernant la responsabilité de rayons UV dans le développement des NMSC ont été abordées. Si le carcinome épidermoïde est davantage lié à une exposition chro-

nique et cumulative aux UV, la survenue du carcinome basocellulaire serait plus complexe. Seraient plutôt incriminées les expositions dans l'enfance ainsi que les expositions occasionnelles lors des loisirs à l'âge adulte. Dans un

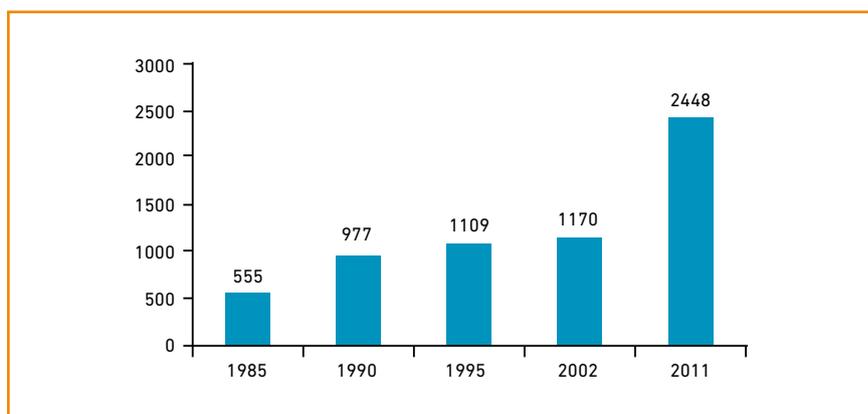


Fig. 1 : Incidence des NMSC en Australie, d'après [1].

autre registre, la publication de Wang *et al.* sur l'étude observationnelle WHI (Women's Health Initiative) conduite chez 133 541 femmes, âgées de 50-79 ans et recrutées dans 40 centres aux États-Unis, montre que la prise de n'importe quelle statine augmente le risque d'apparition de NMSC chez les femmes blanches ménopausées suivies sur une période de 10 ans [2].

Alexandre Zink (Munich) a communiqué des données sur la prévention du risque de NMSC chez les travailleurs en plein air. Cet auteur a mené une étude transversale chez 353 ouvriers exerçant leur activité professionnelle en plein air (agriculteurs, couvreurs, jardiniers) sur la base d'un questionnaire visant à évaluer leur sensibilisation au problème des NMSC, les risques qu'ils

connaissent ainsi que les éventuelles mesures préventives qu'ils mettent en œuvre. Les résultats sont alarmants : l'étude a démontré que la grande majorité des travailleurs en plein air ne sont pas conscients du risque de NMSC, qu'ils négligent les moyens de protection et qu'ils n'ont pas de suivi médical régulier... Un travail éducatif est donc à réaliser dans cette population.

PDT en zone difficile et chez les immunodéprimés

Jusqu'à présent l'utilisation de la MAL-PDT en lumière rouge ou en lumière du jour sur des lésions localisées sur le tronc ou les membres n'était pas très fréquente.

Le traitement de kératoses actiniques localisées sur les avant-bras a été évalué par l'équipe italienne de Gagliazno del Capo incluant 22 patients (9 hommes et 13 femmes) avec 444 lésions traitées. 74 % de l'ensemble des lésions ont guéri ainsi que 82 % des lésions de grade 1 et 2. La MAL-DL-PDT peut donc être considérée selon les auteurs comme une option thérapeutique très utile sur les lésions localisées aux avant-bras.

Stefano Piaserico a rapporté l'utilisation de la DL-PDT pour le traitement de chéilites actiniques chez 10 patients présentant une chéilite réfractaire à une vermillonectomie ou à une cryochirurgie ou à l'imiquimod. Les lésions étaient situées sur la lèvre inférieure et, en cas de doute sur la cancérisation d'une lésion, une biopsie était réalisée à de fins d'exclusion. Les patients ont bénéficié de 2 séances de MAL-DL-PDT à 1 ou 2 semaines d'intervalle. Le traitement a été bien toléré et une réponse complète a été observée chez 7 patients à 3 mois [3] (*fig. 2*).

Concernant l'immunodépression liée à la greffe d'un organe solide, Claas Ulrich (Allemagne) a rappelé que les

sujets greffés ont 50 fois plus de risque de développer un cancer cutané (hors mélanome) et 4 fois plus de risque de développer un mélanome que les sujets du même âge non greffés.

Chez les greffés rénaux qui ont développé un premier cancer (épidermoïde ou basocellulaire), l'incidence cumulative d'un second cancer augmente à 32 % à 1 an et jusqu'à 72 % à 5 ans. La MAL-PDT, utilisée de manière répétée (3, 9 et 15 mois) chez 81 patients ayant bénéficié de la greffe d'un organe solide, a diminué significativement le nombre de nouvelles lésions à 3 mois mais pas à 27 mois.

Une étude menée ultérieurement chez 12 patients greffés à haut risque de développer un cancer épidermoïde a montré qu'un protocole de PDT cyclique, à raison de 1 séance toutes les 4 à 6 semaines pendant 2 ans, entraînait

une réduction de la survenue de carcinome épidermoïde de 79 % à 1 an et de 95 % à 2 ans [4].

L'importance de la répétition des séances de PDT chez les patients greffés a été confirmée par l'étude de Togsverd-Bo menée chez 25 transplantés rénaux vierges de toute lésion actinique (face, avant-bras et mains). Ce travail s'est intéressé à l'effet préventif de la PDT sur la survenue de lésions (*fig. 3*). La PDT était réalisée d'un seul côté, le côté contralatéral servant de témoin. Les séances ont été effectuées tous les 6 mois pendant 5 ans. L'évaluation de l'efficacité était en aveugle. A 3 ans, 63 % des patients ont développé des kératoses actiniques sur les zones non traitées en prophylaxie contre 23 % des patients sur les zones traitées avec un nombre cumulatif de 43 kératoses actiniques en zone non traitée contre 8 en zone traitée. La PDT pourrait donc être un outil de



Fig. 2 : DL-PDT utilisée pour le traitement de chéilites actiniques chez une patiente présentant une chéilite réfractaire.

prévention pour réduire la morbidité liée aux kératoses actiniques multiples et aux carcinomes épidermoïdes chez les greffés [5].

John Lear (Royaume-Uni) a, quant à lui, présenté une étude pilote utilisant un protocole de DL-PDT chez 5 transplantés rénaux présentant des kératoses actiniques de grade 1 ou 2 du scalp, de la face et du dos des mains. Une régression complète des lésions a été observée à 3 mois chez 3 patients sur 5. Ces résultats doivent être confirmés sur une plus grande série de patients.

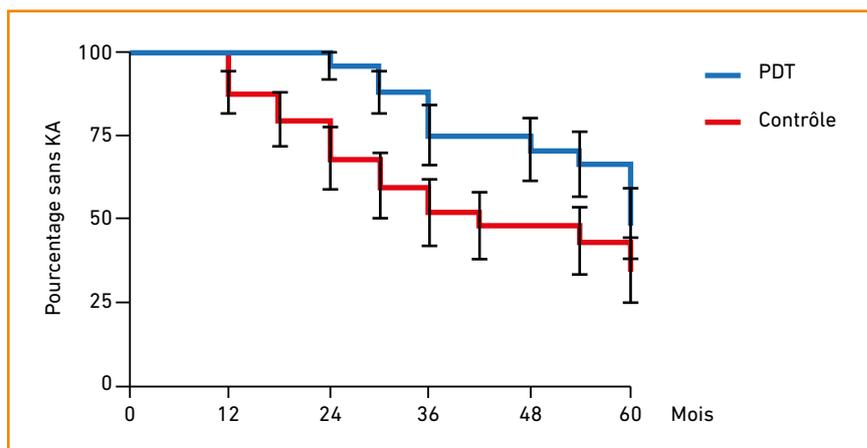


Fig. 3 : Résultats sur les KA du traitement par PDT à 5 ans.

Apport des nouvelles études cliniques

1. L'étude européenne SESAME et une étude française rapportent l'efficacité et la bonne tolérance de la MAL-DL-PDT

Le but de l'étude SESAME rapportée par Fargnioli *et al.* (Italie) était d'apprécier à l'échelon européen l'efficacité, la survenue d'effets secondaires et la satisfaction du traitement par MAL-DL-PDT des patients et des praticiens. L'étude prospective, avec visite de contrôle à 3 mois, a été menée d'avril à août 2016 dans 52 sites répartis dans 6 pays (Royaume-Uni, Suisse, Espagne, Pays-Bas, Italie et France).

Les patients inclus, au nombre de 325, ont reçu un seul traitement pour des lésions de kératoses actiniques du scalp (60 %) et/ou du front (54 %).

La plupart des patients présentaient des lésions multiples (58,4 % avaient plus de 10 lésions) parmi lesquelles une prédominance de grades I (39,4 %) et II (33,2 %). Concernant la procédure de réalisation : 86,8 % des patients ont eu une préparation cutanée (essentiellement à la curette), 83 % ont reçu une protection solaire avant application de MAL et le MAL a été appliqué dans plus de 80 % des cas sur l'ensemble de la région à traiter.

Les praticiens ont constaté une amélioration chez 83,5 % des patients. Un traitement complémentaire a été requis chez 56 % des patients (cryothérapie ou DL-PDT) sur des lésions résiduelles. Des effets secondaires modérés le plus souvent, à type d'irritation cutanée, de sensation de brûlure ou d'érythème, ont été observés chez 14,8 % des patients.

La satisfaction globale de la MAL-DL-PDT était de 80 % chez les patients et de 90 % chez les praticiens. Notons que 90 % des patients seraient prêts à recourir une nouvelle fois à cette thérapie si nécessaire. Cette satisfaction reflète l'efficacité et la bonne tolérance de la MAL-DL-PDT dans le traitement des kératoses actiniques multiples.

2. Les mêmes conclusions ont été tirées de l'étude française présentée par Jacques Savary

Cette enquête observationnelle de l'efficacité et de la tolérance de la MAL-DL-PDT, réalisée de juin à décembre 2016 auprès de 154 dermatologues en exercice privé, est beaucoup plus vaste que l'étude SESAME puisqu'elle a inclus 1 083 patients. La satisfaction des

patients est de 80 % et celle des dermatologues de 90 %, des chiffres identiques à ceux de l'étude SESAME.

Les auteurs soulignent les avantages de la MAL-DL-PDT (réalisable même par temps nuageux) par rapport à la MAL-PDT conventionnelle : aucun matériel spécifique n'est nécessaire et la douleur est bien moindre.

3. Le traitement géré par le patient ou son entourage à domicile a été étudié par l'équipe du CHU de Limoges, sous la direction de Christophe Bedane

En dehors de la faisabilité au domicile du patient, les auteurs ont évalué deux critères : la sécurité et l'efficacité. Le résultat a été comparé à celui de la DL-PDT réalisée par le médecin. L'étude a inclus 20 patients (18H/2F), âgés en moyenne de 76 ans, avec des lésions localisées sur le vertex, le scalp et le visage. Lors de la première consultation qui a lieu 15 jours avant la mise en place du protocole de PDT, du MAL a été prescrit et un traitement par crème kératolytique débuté. Le jour de la séance de DL-PDT, l'utilisation d'écran solaire était facultative. Après 30 minutes

d'incubation, le patient passait 2 heures à la lumière du jour.

Il ressort de l'étude une adhésion très bonne de la part des patients et de leur entourage, une grande satisfaction des patients en termes de faisabilité, de tolérance et d'efficacité. Les patients ont trouvé le protocole facile à effectuer et étaient prêts à renouveler la séance si besoin. L'étude a confirmé que la

DL-PDT est une très bonne option de traitement des kératoses actiniques fines et modérées.

4. L'effet de la PDT dans le traitement de la maladie de Bowen a été rapporté par Oscar Zaar

La maladie de Bowen est en constante augmentation en Suède (de 5 % environ par an). L'étude rétrospective

(de 2002 à 2015) a été menée sur 335 patients (423 lésions). Le traitement a été un succès sur les 3/4 des lésions, dès la première visite de contrôle. 60 récurrences ont été observées. Les résultats esthétiques ont été satisfaisants dans 78 % des cas. Des résultats médiocres étaient obtenus lorsque les lésions étaient d'un diamètre > 20 mm et quand les patients étaient soumis à une seule séance de PDT.

Qu'attendre de la combinaison de la PDT avec d'autres moyens ?

Dans une méta-analyse réalisée à partir de 32 études comparant 8 traitements de kératoses actiniques (ALA-Photothérapie dynamique, cryothérapie, gel de diclofenac (3 %) dans de l'acide hyaluronique (DCF/HA), 5-fluorouracile (5-FU, 0,5 % ou 5 %), imiquimod 5 %, ingenol, MAL-PDT, et placebo), Gupta a rapporté les résultats, par efficacité décroissante, des 8 thérapeutiques étudiées lorsqu'elles sont utilisées seules [6] : 5-FU > ALA-PDT ~ Imiquimod ~ Ingenol ~ MAL-PDT > cryothérapie > DCF/HA > placebo

Si l'efficacité de la PDT n'est plus à démontrer, celle des combinaisons thérapeutiques reste difficile à évaluer. En effet, de nombreuses études proposant diverses combinaisons ont été publiées mais le nombre des patients inclus était souvent faible, limitant les conclusions.

Stefano Piaserico (Italie) a présenté quelques études suggérant une amélioration par la combinaison de la PDT avec différents moyens physiques et médicamenteux.

>>> C'est ainsi que l'efficacité de l'ALA-PDT avait tendance à être meilleure sur la face dorsale des mains et les avant-bras sur lesquels un rétinol (tazarotène 0,1 %) avait été appliqué 2 fois par jour pendant 1 semaine avant la séance de DL-PDT comparativement aux zones contralatérales n'ayant pas bénéficié de l'application préalable du rétinol.

>>> L'utilisation 2 fois par jour de 5 fluorouracile pendant 1 semaine sur une main améliore également significativement l'efficacité de la DL-PDT, avec un effet plus marqué sur les kératoses actiniques de grade I.

>>> Concernant le calcipotriol, une première étude clinique très récente de Torezan *et al.* a été conduite sur 20 patients présentant des kératoses actiniques du scalp, de grade I ou II, réparties symétriquement. Sur une moitié du scalp, un curetage a été réalisé et du calcipotriol a été appliqué 1 fois par jour durant 15 jours avant la séance de MAL-PDT. L'accumulation de PpIX était plus élevée du côté traité. Les effets secondaires à type d'œdème, érythème, formation de croûtes mais aussi douleur (qui est restée supportable) étaient plus marqués sur l'hémi-crâne ayant subi un prétraitement. Les résultats à 3 mois ne montrent pas de différence significative entre les deux moitiés du scalp sur les lésions de grade 1. En revanche, les lésions de grade 2 étaient nettement améliorées par l'application de calcipotriol (89,55 % côté calcipotriol vs 62,90 % côté sans calcipotriol) [7].

Des pistes médicamenteuses ou technologiques pour améliorer la tolérance de la PDT

La PDT pulsée, et particulièrement la PDT pulsée associée aux corticostéroïdes (appliqués après la séance), réduisent la douleur et l'érythème (S.R. Wiegell, Danemark).

L'utilisation de brimonidine entraîne une vasoconstriction et réduit donc éga-

lement l'érythème, il est cependant à utiliser avec prudence car il peut réduire l'effet de la PDT.

Conrad von Dobbeler (Allemagne) a rapporté un protocole de PDT presque indolore. Il utilise un appareil "Medisun booth" (sorte de cabine de 2 m sur 1,2 m)

qui comporte 8 LED et délivre 20 J/cm². Le MAL est appliqué après curetage des lésions, le temps de pose est de 1 heure, il est suivi de 1 heure d'illumination et de l'application de fluorouracile pendant 3 mois. L'efficacité est comparable à celle de la DL-PDT, la douleur est diminuée mais l'appareil est encombrant.

Serge Mordon (Lille) a décrit une technologie innovante qui consiste à délivrer de la lumière rouge par l'intermédiaire d'un tissu flexible constitué de fibres optiques en plastique: il s'agit de la technologie PHOS-ISTOS. Le tissu optique est ensuite intégré à un dispositif en forme de casque (fig. 4) mais il peut également être intégré dans différentes formes planes pour une conformation optimale aux différentes zones anatomiques à traiter. Le but de cette innovation est d'assurer une distribution bien homogène de la lumière et d'obtenir une réduction de la douleur ressentie. La protoporphyrine IX (PpIX) est activée en continu avec une irradiance faible.

Une étude clinique intra-individuelle comparative avec la PDT conventionnelle et randomisée est en cours de réalisation sur deux centres. L'objectif principal est de vérifier la non-infériorité de la technique en comparaison avec la PDT conventionnelle dans le traitement des kératoses actiniques du scalp et du front avec un contrôle à 3 mois.

L'objectif secondaire de cette étude sera d'évaluer à J1 et à J7 la tolérance locale du traitement par le patient et particulièrement la douleur. Le résultat final de l'étude clinique PHOS-ISTOS est en cours de publication.



Fig. 4: Technologie PHOS-ISTOS.

Nouveau score AKASI. Recommandations pour la prise en charge des kératoses actiniques

1. Ce nouveau score et son impact sur les études cliniques sur les kératoses actiniques a été présenté par Thomas Dirschka (Allemagne)

La classification histologique des kératoses actiniques de Røwert-Hubert (I, II, III) et la classification clinique de Olsen (1, 2, 3) sont très utilisées dans les études cliniques. Mais ces scores présentent des limites. Par exemple, il n'y a pas de corrélation entre le stade 3 de Olsen et la classification histologique.

Ainsi, sur 100 lésions Olsen 3 (lésions qui présentent le plus haut risque d'évolution vers un carcinome épidermoïde), 14 % seront classées III en histologie, 50 % II et 36 % I. Par ailleurs, ces scores ne prennent en compte que la sévérité des lésions individuelles.

Le nouveau score AKASI (*Actinic Keeratosis and Severity Index*) de gravité des lésions varie de 0 à 18. Il prend en compte la surface (siège des lésions) ainsi que leur aspect [8]:

>>> Les surfaces retenues pour le calcul du score sont (fig. 5):

- le scalp;
- le front;
- la région joue droite/oreille droite/hemi-nez droit;
- la région joue gauche/oreille gauche/hemi-nez gauche.

>>> Les caractéristiques suivantes des lésions sont retenues:

- quantité: absence, légère, modérée, sévère, très sévère;

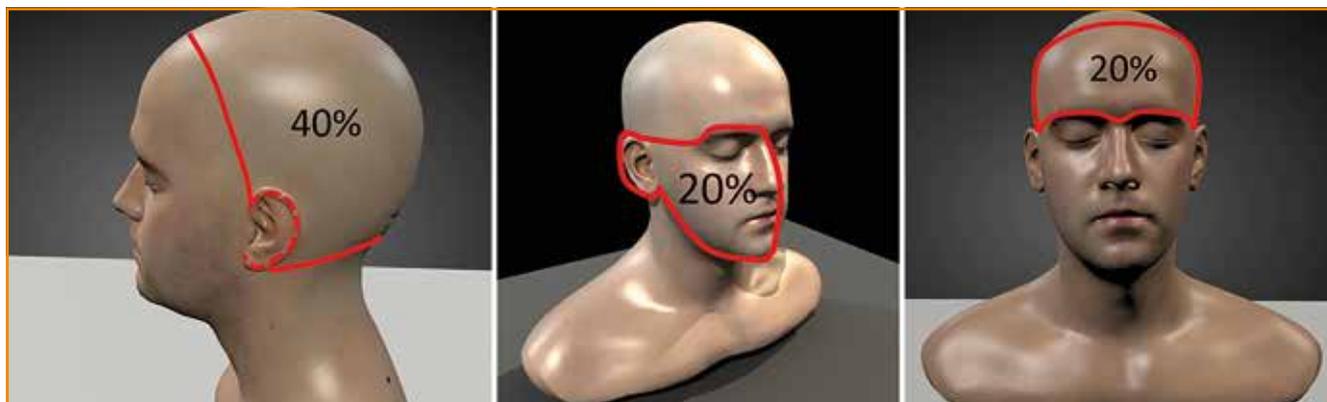


Fig. 5: Surfaces retenues pour le calcul du score AKASI, d'après [1].

– érythème : absent, léger, modéré, sévère, très sévère ;
 – épaisseur : non palpable, juste palpable, clairement palpable, épais, très épais.

Une étude très récente a montré la corrélation entre le score AKASI et le risque de survenue de SCC (carcinome épidermoïde) [9]. Les auteurs ont conclu que les classifications de Olsen (clinique)

et de Röwert-Hubert (histologique) ne sont pas contributives alors que le score AKASI permettrait la mesure de la gravité des lésions actiniques et de leur risque d'évolution vers les SCC.

PDT fractionnée

Un protocole thérapeutique optimisé de PDT fractionnée a été présenté par Rianne Gerritsen (Pays-Bas). L'objectif de cet essai pilote, multicentrique, randomisé, prospectif et en simple aveugle était d'évaluer l'efficacité de la MAL-PDT fractionnée dans le traitement des carcinomes basocellulaires superficiels.

Le diagnostic clinique devait être confirmé par une histologie après punch-biopsie. Une seule lésion était traitée par patient. Les patients immunodéprimés ou ceux traités par une autre méthode dans le même territoire anatomique étaient exclus.

Au total, 30 patients ont été inclus et randomisés en deux groupes :

– le premier groupe (groupe 3/4) recevait 2 illuminations après application de la crème MAL : une première 3 heures après (20 J/cm²) et une seconde 4 heures après (55 J/cm²) ;

– le second groupe (groupe 3/5) recevait 2 illuminations après application de la crème MAL : une première 3 heures après (20 J/cm²) et une seconde 5 heures après (55 J/cm²).

Le médecin évaluateur n'était pas au courant du protocole utilisé. La réponse thérapeutique était appréciée à 3 et à 12 mois après le traitement. Les réponses cliniques au traitement étaient graduées en 3 stades : régression complète de la lésion, régression de plus de 50 % ou régression de moins de 50 % (considérée comme un échec). Seuls 21 patients sur 30 ont pu être évalués à 12 mois. Une régression complète a été observée chez respectivement 73 % et 80 % des patients des groupes 3/4 et 3/5 (différence non significative).

Une comparaison de la 5-ALA (acide 5 aminolévulinique)-PDT fractionnée à la MAL-PDT conventionnelle pour les carcinomes basocellulaires super-

ficiels a été présentée par Janneke Kessels. Le protocole retenu pour la MAL-PDT (80 patients) était une application de MAL suivie d'une occlusion de 3 heures puis d'une illumination de 7 minutes (37 J/cm²), à raison de 2 séances à 1 semaine d'intervalle. Pour la 5 ALA-PDT (82 patients), le produit était appliqué à 20 % suivi d'une occlusion de 4 heures puis d'une illumination de 4 minutes (20 J/cm²), puis d'une nouvelle occlusion de 2 heures et enfin d'une seconde illumination de 18 minutes (80 J/cm²). Le suivi a été effectué à 3 et à 18 mois. 13 récurrences ont été observées avec le protocole MAL et 6 avec le protocole ALA, mais la différence n'était pas statistiquement significative. Le résultat esthétique avait tendance à être meilleur avec le protocole "ALA". La douleur et les effets secondaires (érythème ou érosions ou apparition de vésicules) étaient significativement plus importants dans le bras "ALA" que dans le bras "MAL".

Quoi de neuf sur la photoréjuvenation par PDT ?

Anne Le Pillouer-Prost (Marseille) a présenté une actualisation des nouveaux protocoles de photoréjuvenation basée sur une revue de la bibliographie ainsi que sur son expérience clinique. Très rapidement, après l'arrivée de la PDT, son utilisation dans le domaine esthétique a ouvert de nouvelles voies pour la prise en charge du vieillissement cutané. Différents tra-

voux ont démontré une efficacité de la PDT dans la réjuvenation jusqu'à 3 fois supérieure à celle des méthodes classiques utilisant seulement une source lumineuse comme IPL, PDL, LEDs, CWL (*continuous wave lamps*) [10].

Une amélioration de la texture et de la teinte cutanées a été observée dans environ 75 % des cas et un effet visible

est obtenu sur les rides périorbitaires. L'amélioration de l'apparence cutanée était associée à des modifications histologiques combinant une diminution du nombre des kératinocytes atypiques et de leur degré d'atypie à une diminution du degré d'élastose et à une augmentation de dépôt de néocollagène dans le derme papillaire. Parallèlement, l'immunohistochimie montrait une augmen-

tation de la ténascine-C et une tendance à la diminution de l'expression de TP-53 ainsi qu'une tendance à l'augmentation de la métallo-protéase MMP-1 et du pro-collagène-1. Ces variations pourraient être le reflet du processus de réparation induit par l'effet inflammatoire de la PDT. Deux séances ont été nécessaires et le bénéfice d'une troisième séance n'a pas été démontré [11].

Des protocoles pour améliorer l'efficacité de la PDT ont été récemment proposés. Certains visent à augmenter la

pénétration de l'agent photosensibilisant pour une plus grande accumulation de PpIX. Dans une publication récente, Bay a rapporté l'effet sur 12 volontaires sains du laser fractionné ablatif CO₂, du laser Erbium, du *microneedling* ou de l'utilisation douce de papier abrasif avant l'application du MAL et l'illumination. L'accumulation de PpIX a été mesurée par fluorescence. C'est le prétraitement par laser fractionné ablatif qui a entraîné la plus forte accumulation de PpIX (x4), suivi par la microdermabrasion (x3), puis le *microneedling* (x2,5) et enfin

le curettage (x2) [12]. L'effet "booster" du *microneedling* a été observé pour la réjuvenation dans l'étude de Clementoni (21 patients) qui rapporte une amélioration statistiquement significative des rides fines, de la pigmentation cutanée, du tonus, de la rugosité et des télangectasies, mais pas d'effet sur les rides profondes [13].

Tous les moyens qui renforcent les effets de la photothérapie dynamique conventionnelle renforcent aussi ceux de la PDT en lumière du jour.

Il s'agit de données de la littérature qui n'ont pas toutes été validées par les autorités françaises.

Bibliographie

1. PERERA E, GNANESWARAN N, STAINES C *et al.* Incidence and prevalence of non-melanoma skin cancer in Australia: A systematic review. *Australas J Dermatol*, 2015;56:258-67.
2. WANG A, STEFANICK ML, KAPPAHN K *et al.* Relation of statin use with non-melanoma skin cancer: prospective results from the Women's Health Initiative. *Br J Cancer*, 2016; 114:314-320.
3. FAI D, ROMANELLO E, BRUMANA MB *et al.* Daylight photodynamic therapy with methyl-aminolevulinic acid for the treatment of actinic cheilitis. *Dermatol Therapy*, 2015;28:355-368.
4. WILLEY A, MEHTA S, LEE PK *et al.* Reduction in the Incidence of Squamous Cell Carcinoma in Solid Organ Transplant Recipients Treated with Cyclic Photodynamic Therapy. *Dermatol Surg*, 2010;36:652-658.
5. TOGSVERD-BO K, OMLAND SH, WULF HC *et al.* Primary Prevention of Skin Dysplasia in Renal Transplant Recipients With Photodynamic Therapy: A Randomized Controlled Trial. *Am J Transplant*, 2015;15:2986-2990.
6. GUPTA A, PAQUET M. Network meta-analysis of the outcome 'participant complete clearance' in nonimmunosuppressed participants of eight interventions for actinic keratosis: a follow-up on a Cochrane review. *Br J Dermatol*, 2013;169:250-259.
7. TOREZAN L, GRINBLAT B, HAEDERSDAL M *et al.* A randomized split-scalp study comparing Calcipotriol assisted MAL-PDT with Conventional MAL-PDT for the treatment of Actinic Keratosis. *Br J Dermatol*, 2018; doi: 10.1111/bjd.16473.ahead of print.
8. DIRSCHKA T, PELLACANI G, MICALI G *et al.* A proposed scoring system for assessing the severity of actinic keratosis on the head: actinic keratosis area and severity index. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:1295-1302.
9. SCHMITZ L, GAMBICHLER T, GUPTA G *et al.* Actinic keratosis area and severity index (AKASI) is associated with the incidence of squamous cell carcinoma. *Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018; 32:752-756.
10. MORTON C, SZEIMES R, SIDOROFF A *et al.* European guidelines for topical photodynamic therapy part 2: emerging indications – field cancerization, photorejuvenation and inflammatory/infective dermatoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013; 27: 672-679.
11. SZEIMES R, TOREZAN L, NIWA A *et al.* Clinical, histopathological and immunohistochemical assessment of human skin field cancerization before and after photodynamic therapy. *Br J Dermatol*, 2012; 167:150-159.
12. BAY C, LERCHE CM, FERRICK B *et al.* Comparison of Physical Pretreatment Regimens to Enhance Protoporphyrin IX Uptake in Photodynamic Therapy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*, 2017;153:270-278.
13. CLEMENTONI MT, B-ROSCHE M *et al.* Photodynamic photorejuvenation of the face with a combination of microneedling, red light, and broadband pulsed light. *Lasers Surg Med*, 2010; 42:150-159.