

· 标准与规范 ·

中国皮肤基底细胞癌诊疗指南(2023 版)

国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心 中国医师协会皮肤科分会

通信作者:李航,国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心 北京大学第一医院皮肤性病科,北京 100034,Email:drlihang@126.com;王焱,中国医学科学院皮肤病医院(研究所) 皮肤外科,南京 210042,Email:drwangyan@163.com;万苗坚,中山大学第三附属医院 皮肤性病科,广州 510630,Email:wannmj@mail.sysu.edu.cn;吴文育,上海华山医院皮肤科,上海 200040,Email:wenyu_wu@fudan.edu.cn

【摘要】 皮肤基底细胞癌(BCC)是最常见的皮肤恶性肿瘤之一,高加索人群患病率高于东亚人群。虽然我国缺少流行病学数据,但由于人口老龄化日益显著,普遍认为中国BCC发病率有上升趋势。BCC发生的危险因素众多,其中紫外线和基因突变起主要作用,尤其是Hedgehog(Hh)信号通路的异常激活,被认为是BCC最重要的发病机制。BCC的临床表现具有较强的特征性,大部分有临床经验的医生可通过临床表现初步诊断,借助皮肤镜等影像学手段可以极大提升诊断的准确率,但仍有部分不典型或罕见类型的BCC需要进一步通过组织病理学确诊。本指南由国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心(依托北京大学第一医院)发起,邀请中国医师协会皮肤科分会皮肤外科学组以及皮肤肿瘤学组、中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会皮外科学组、中国麻风协会皮肤外科与美容分会24名资深皮肤外科专家为主体,同时邀请烧伤整形(颌面)外科、眼科、耳鼻咽喉头颈外科、放射治疗科以及病理科专家参与,成立了《中国皮肤基底细胞癌诊疗指南(2023版)》指南专家组,根据国内外最新的研究成果,通过专家组四轮讨论修订后形成指南,为临床医护人员诊治BCC提供有价值的参考。

【关键词】 癌,基底细胞; 诊断; 手术治疗; 药物治疗; 物理治疗; 随访; 指南

基金项目:国家重点研发计划(2022YFC2504700、2022YFC2504701)

Chinese guideline on diagnosis and treatment of basal cell carcinoma (2023 edition)

National Clinical Research Center for Skin and Immune Diseases, Chinese Medical Doctor Association of Dermatology

Corresponding authors: Li Hang, National Clinical Research Center for Skin and Immune Diseases/Department of Dermatology and Venereology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China, Email: drlihang@126.com; Wang Yan, Department of Dermatologic Surgery, Hospital (Institute) of Dermatology, Nanjing 210042, China, Email: drwangyan@163.com; Wan Miaojian, Department of Dermatology and Venereology, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China, Email: Wannmj@mail.sysu.edu.cn; Wu Wenyu, Department of Dermatology, Shanghai Huashan Hospital, Shanghai 200040, China, Email:wenyu_wu@fudan.edu.cn

【Abstract】 Basal cell carcinoma (BCC) is the most common skin malignancy, with a higher prevalence in Caucasians than in East Asians. Although there is a lack of epidemiological data in China, it is generally believed that the incidence of BCC in China is increasing due to the aging population. A variety of risk factors are related to the occurrence of BCC, among which ultraviolet rays and gene mutations play a major role, especially the abnormal activation of Hedgehog (Hh) signaling pathway, which is considered to be the most important pathogenesis of BCC. The clinical manifestations of BCC are highly specific, and most experienced doctors can make a preliminary

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20231113-01082

收稿日期 2023-11-13 本文编辑 梁明修

引用本文:国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心,中国医师协会皮肤科分会.中国皮肤基底细胞癌诊疗指南(2023版)[J].中华医学杂志,2024,104(6):391-410. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20231113-01082.

diagnosis by clinical manifestations. Dermoscopy and other imaging methods can greatly improve the accuracy of diagnosis, but there are still some atypical or rare types of BCC that need further confirmation through histopathological examination. This guideline is initiated by the National Clinical Research Center for Skin and Immune Diseases (based on Peking University First Hospital). It has invited a panel of experts consisting of 24 senior dermatologists specializing in dermatologic surgery from the Dermatologic Surgery Group of the Chinese Medical Doctor Association of Dermatology, the Dermatologic Surgery Group of the Dermatology & Venereology Committee, Chinese Association of Integration Medicine, and the Dermatologic Surgery and Cosmetic Branch of China Leprosy Association. In addition, experts from the Burn and Plastic Surgery (Maxillofacial), Ophthalmology, Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Radiation Therapy, and Pathology were also invited to participate. This panel forms the "Chinese Guideline for the Diagnosis and Treatment of Basal Cell Carcinoma" expert group. Based on the latest domestic and international research findings, the guideline was developed through four rounds of discussions by the expert group and revised to provide valuable references for clinical healthcare providers in the diagnosis and treatment of BCC.

【Key words】 Carcinoma, basal cell; Diagnosis; Surgical treatment; Drug therapy; Physical therapy; Follow-up; Guideline

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2022YFC2504700, 2022YFC2504701)

基底细胞癌(BCC)是最常见的皮肤恶性肿瘤之一,多发生于老年人,且发病率呈逐年升高趋势^[1]。迄今在中国尚未建立BCC登记系统,因此真实患病率不清楚。尽管中国人BCC患病率显著低于高加索人群,但BCC在中国仍是最高发的皮肤恶性肿瘤^[2-3]。BCC的发病机制主要涉及基因突变和日光性损伤。近年研究显示Hh信号通路的异常激活是主要发病机制^[4]。BCC的诊断主要通过临床表现和皮肤镜检查,组织病理学是诊断金标准,其他技术如高频超声、反射式共聚焦显微镜、CT/MRI等在诊断和确定手术切缘方面也有价值^[5]。总体来说BCC预后良好,对于多数原发BCC实施Mohs显微描记手术(Mohs手术)后5年治愈率可以达到95%以上,但也有极少数患者确诊时就已发生局部或远处转移^[4]。伴随光动力治疗(PDT)、靶向药物Hedgehog通路抑制剂(HHI)等治疗方法的出现,进一步提升了BCC的治疗效果^[4]。由于BCC患病率高,且治疗效果好,故而强调预防、尽早诊断和正规治疗的意义重大^[1]。

近年来围绕BCC诊治,国内外出现了越来越多符合循证医学原则的高级别证据。《中国皮肤基底细胞癌诊疗指南(2023版)》指南专家组利用循证医学证据,结合目前BCC临床诊治和研究的最新实践现状,参考国内外最新诊疗指南,特制定本指南,旨在推动中国BCC规范、高质、高效诊疗的目标。

一、本指南制订方法学

(一)指南发起机构与专家组成员

本指南制订由国家皮肤与免疫疾病临床医学

研究中心(依托北京大学第一医院)发起,邀请中国医师协会皮肤科分会皮肤外科学组以及皮肤肿瘤学组、中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会皮肤外科学组、中国麻风协会皮肤外科与美容分会24名资深成员成立专家组。专家组成员以皮肤外科专家为主体同时邀请烧伤整形(颌面)外科、眼科、耳鼻咽喉头颈外科、放射治疗科以及病理科专家参与。指南制订工作于2022年10月启动,于2023年10月定稿。

(二)指南使用者与应用目标人群

本指南适用于各级医疗机构和管理机构组织开展BCC诊疗工作。本指南的使用者包括但不限于各级医疗机构BCC诊疗相关医务工作者。指南推荐意见的应用目标人群为有意向或适宜接受皮肤BCC诊疗的患者。

(三)关键问题遴选与确定

通过系统检索BCC诊疗领域已发表的指南、共识、综述类文献以及部分专家述评,工作组根据我国当前BCC诊疗过程中的关键临床问题,确定指南的初步框架,每一轮咨询均收到全部专家的讨论和反馈意见,进一步确定了本指南的关键方向。

(四)证据检索

指南制订工作组成立了证据检索与评价小组,针对最终纳入的关键问题,按照人群、干预、对照和结局原则进行文献检索,文献数据库包括PubMed、Embase、Clinicaltrial.org、Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方知识服务平台、维普资讯网和中国生物医学文献数据库。此外,工作组也对

BCC 相关综述指南的参考文献进行检索,参考了美国国家综合癌症网络(NCCN)《基底细胞癌指南 version1.2023》《诊断和治疗基底细胞癌:基于欧洲共识的跨学科指南》《中国皮肤基底细胞癌诊疗专家共识(2021)》《中国基底细胞癌皮肤镜特征专家共识(2019)》《日本皮肤科学会基底细胞癌管理指南(2021)》《英国皮肤科医师协会基底细胞癌管理指南(2021)》《澳大利亚角质形成细胞癌临床实践指南(2019)》《德国 S2k 皮肤基底细胞指南(2019)》等相关国际最新指南。证据检索截止日期为 2023 年 8 月 25 日。

(五)证据评价与分级

通过专家会议讨论形成指南内容、相关诊断和治疗建议。文中列举的证据等级主要采用英国牛津循证医学中心(OCEBM)2011 版证据分级标准,依据循证学方法将证据依据分为 1~5 级(扫描首页二维码查看附录表 1)、推荐等级分为 A~D 级(扫描首页二维码查看附录表 2)。

(六)推荐意见形成

专家组基于证据评价小组提供的国内外证据,同时考虑我国 BCC 患者的偏好和价值观、干预措施的成本和利弊后,初步拟定了 BCC 诊疗关键问题的推荐意见。2023 年 2—10 月共开展了四轮的讨论沟通,向 24 名专家发出邀请,对指南推荐进行反馈,最终根据具体反馈并考虑实际检索证据的可获得性、问题设置逻辑关系确认等,之后对相关内容进行了修改,最终专家对于指南推荐意见和正文均达成共识。

(七)指南传播、实施与更新

指南发布后,指南工作组将主要通过以下方式对指南进行传播和推广:(1)在相关学术会议中对指南进行解读;(2)有计划地在中国部分省份组织指南推广专场会议,确保基层的 BCC 诊疗医务人员充分了解并正确应用本指南;(3)通过学术期刊和书籍出版社公开发表本指南;(4)通过媒体等进行宣传推广。指南工作组将综合临床实践的需求与证据产生的进展,并参考更新指南报告清单,对本指南进行更新。计划每 2 年对本指南的推荐意见进行更新。

本指南不具备强制性,不作为医疗事故鉴定和医学责任认定依据,仅供医疗机构涉及 BCC 患者诊疗和监测相关指标的相关医护人员参考。

二、流行病学

BCC 是最常见的皮肤恶性肿瘤,我国人群中

BCC 占有皮肤恶性肿瘤的 29.3%~47.5%^[3,6]。男性 BCC 发病率较女性高(1.5:1~2:1)^[1]。BCC 好发于高加索人群,澳大利亚的发病率最高,其次是美国和欧洲^[2,7]。美国女性中 BCC 年发病率 1 019/10 万,在男性中为 1 488/10 万^[8]。日本 1998—2007 年癌症登记的数据报告,每 10 万人中有 3.34 人患有 BCC^[9]。2000—2006 年中国香港及中国台湾流行病学研究显示,BCC 的发病率为 1.5/10 万^[10-11]。我国大陆目前缺乏 BCC 流行病学数据,根据对我国 2015—2017 年二级及以上医院收治的皮肤癌患者数量进行统计,我国皮肤癌住院例数呈上升趋势,住院患者总数的年均增长率为 14.67%^[12]。BCC 在 40~70 岁患者中的发病率明显升高,较 40 岁以下发病率翻倍。40 岁以上患者的发病率逐年增加,亚洲、欧洲、北美等国家平均每年增加 4%~8% 新发病例^[13]。

总体来说 BCC 预后良好,Mohs 手术治愈率可达 97% 以上^[14-15]。当然仍有少量难治性 BCC,包括局部晚期 BCC(laBCC)和转移性 BCC(mBCC)^[16]。美国一项回顾性队列研究报告显示,laBCC 不常见,占有 BCC 病例的 0.8%,每 10 万人中有 1.83 例^[17]。有组织学证据证实的 mBCC 极为罕见,估计发生率为 0.002 8%~0.55%^[18-19]。对 100 例已发表的 mBCC 病例进行系统回顾报告,50% 有局部转移,50% 有远处转移,远处转移患者比局部转移患者更年轻(平均年龄:58.0 比 66.3 岁),远处转移患者的生存期短于局部转移患者(中位生存期:24 比 87 个月),laBCC 和 mBCC 的发生率在 65 岁以上的患者和男性中较高^[20]。

三、发病机制和风险因素

BCC 确切的细胞来源尚不清楚,目前多认为起源于表皮的基底层细胞。近期有研究提示一些 BCC 可能起源于毛囊干细胞区域的细胞^[21]。BCC 的发病机制比较复杂,主要涉及遗传和环境因素。迄今研究一致认为 Hh 信号通路的异常激活与 BCC 的发生密切相关。

在由 Hh 基因编码的 Hh 蛋白沉默时,负调控蛋白 Patched (PTCH) 结合并抑制 Smoothened 蛋白 (SMO),导致胶质瘤相关癌基因同源物 (GLI) 与负调控蛋白融合同源体抑制物 (SUFU) 结合形成转录抑制因子 GLIR,抑制下游靶基因的表达(图 1A)。当 Hh 蛋白异常活化,或 PTCH 基因失活突变,或 SMO 基因激活突变,再或 Hh 通路中其他关键分子发生变化时,纤毛中 SMO 可聚集并诱导 GLI 分离形

成转录激活因子 GLI-A, 最终促进靶基因的表达, 导致 BCC 等肿瘤的发生(图 1B)^[22]。

在约 90% 的散发性 BCC 中发现了 9q22.3 染色体上 PTCH 亚型中 PTCH1 的失活突变, 约 10% 的 BCC 中发现了 SMO 的激活突变^[22]。其他基因的突变也可能参与 BCC 的形成。目前研究最确定的有 TP53 突变, 此外还存在多种其他癌症相关基因的突变, 如 MYCN、PPP6C、PTPN14、STK19 和 LAT51^[23]。痣样 BCC 综合征(NBCCS; Gorlin 综合征)是一种罕见的遗传性疾病, 表现为多发 BCC, 常由于 PTCH1 的胚系突变, 少数情况下也可以因为 PTCH 亚型 PTCH2、SMO 和 SUFU 突变而导致发生^[24]。其他遗传性疾病也可造成患者易患 BCC, 最为熟知的是着色性干皮病, 是由于 DNA 修复基因的胚系突变而导致。这类患者通常在儿童时期就患有多种肿瘤, 包括 BCC, 以及黑色素瘤和鳞状细胞癌(SCC)。Bazex-Dupre-Christol 综合征中也观察到 BCC, 这是一种 X 连锁显性遗传性皮肤病, 具有癌症易感性^[14]。BCC 最常见的环境风险因素为紫外线暴露, 同时长期职业暴露于低到中等水平的电离辐射同样会增加 BCC 的风险; 慢性砷暴露同样可诱导 BCC 形成; 对于长期免疫抑制状态的人群也会增加患 BCC 的风险, 肾移植受者的总体 BCC 发病率是一般人群的 7~16 倍; 此外, 皮肤癌个人和(或)家族史的人群对紫外线暴露(高度)敏感, 预防这些因素可能会减轻 BCC 的发病风险^[7]。

四、诊断

(一)皮肤镜

又称皮表透光显微镜, 是一种无创的、用于诊断皮肤病变的技术, 是最常见的非侵入性 BCC 诊断手段(表 1)。Reiter 等^[25]一项荟萃分析显示, 皮肤镜检查对 BCC 诊断的总灵敏度和特异度分别为

91.2% 和 95.0%, 且皮肤镜对色素沉着型 BCC 的灵敏度和特异度高于非色素型 BCC; 如果由专家进行皮肤镜检查, 且诊断是基于皮肤镜检查而非皮肤镜照片时, 灵敏度还会增加。对于头/颈或躯干等典型位置上的瘤体较小的结节型亚型、位于躯干和四肢的浅表亚型以及 Gorlin 综合征中的多发性 BCC, 直接通过皮肤镜检查进行诊断而非通过组织病理学检查是可以接受的, 但面部可疑病变或肿瘤呈侵袭性特征的情况下, 建议进行活检和组织病理学检查; 除临床诊断外, 皮肤镜检查也是 BCC 非侵入性评估的有用工具^[26]。

(二)组织活检

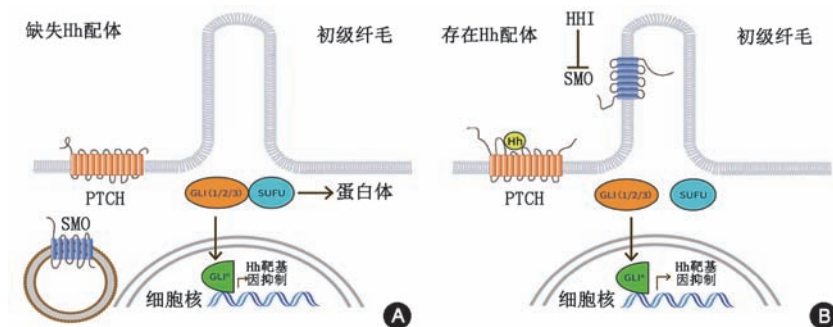
组织活检是诊断皮肤肿瘤的金标准^[27], 其诊断的灵敏度为 99%, 特异度为 100%^[28]。活检与病理检查不仅能诊断 BCC, 还能够依据病理学表现将 BCC 进行分类(表 1), 对确定治疗方案具有较高的指导意义。目前常用组织活检技术有环钻活检术, 有时也可使用刮除活检术, 前者在保护肿瘤范围、明确肿瘤生长模式方面具有更多优势^[29-30]。

(三)反射共聚焦显微镜(RCM)

即皮肤 CT, 能够提供皮肤组织的三维影像及亚细胞结构图像, 具有无创、实时及动态等特点, 可显著提高皮肤疾病诊断的准确率并有助于识别早期皮肤肿瘤。该技术也可用于 BCC 的早期筛查及术后随访^[31]。Nori 等^[32]回顾性研究显示, 存在 2 项及以上 RCM 标准(RCM 标准: 存在细长的单一形态基底样细胞核、细胞核沿相同的方向轴极化、明显的炎性浸润、脉管系统增加、覆盖的表皮表现出多形性, 符合光化损伤表现)诊断 BCC 的灵敏度为 100%, 存在 4 项及以上 RCM 标准诊断 BCC 的特异度为 95.7%, 灵敏度为 82.9%。Pellacani 等^[33]回顾性研究表明, RCM 表现为基底细胞条索/岛的特异性关键特征时, 诊断的灵敏度为 92%。Couzan 等^[34]在实施 BCC 药物治疗的随访观察过程中发现, RCM 对残余 BCC 诊断的灵敏度高于皮肤镜和临床检查。

(四)高频超声

根据病灶内高回声斑点的分布, 可以区分侵袭性和非侵袭性 BCC 的生长模式和累及皮肤层次。基于这些特征, 可以建立一个区分侵袭性和非侵袭性疾病的预测模型, 在试点研究和队列研究中准确



注: PTCH 为 Patched 蛋白; SMO 为 Smoothened 蛋白; SUFU 为融合同源体抑制物; GLI 为胶质瘤相关癌基因同源物; GLI^R 为抑制性 GLI(转录抑制因子); Hh 为 Hedgehog 蛋白; HHI 为 Hedgehog 通路抑制剂; GLI^A 为活化的 GLI(转录激活因子)

图 1 Hh 信号通路示意图

率分别为 84.0% 和 76.7%^[35]。高频超声不仅可以提供病变的位置、大小、形态、浸润深度、血流等各种信息,评估复发风险,提示病理分型,指导手术切除范围,还可用于术后的随访监测^[36]。

(五)光动力荧光技术

光动力荧光标记诊断(PFD)是一种新型的医学影像技术,它的原理是利用光敏剂在病变组织中选择性富集,然后经过特定光源照射后观察病变皮损进行诊断^[37]。它可评估肿瘤浸润的范围,并区分 BCC 的类型^[38]。

(六)其他

部分 BCC 患者需要进一步影像学检查(CT 或 MRI 扫描),并在多学科联合会诊(MDT)会议上讨论^[39-40],例如 laBCC 以及临床怀疑神经周围生长或转移的病变[如眼周 BCC、神经周围生长、mBCC、Gorlin 综合征,或怀疑肿瘤附着或延伸至深部筋膜和(或)疑似累及肌肉、血管、骨骼等]。其他无创性检查方法还包括光学相干断层扫描(OCT)和红外光谱扫描等,但临床应用相对较少。OCT 成像技术可对皮肤进行无创、实时的诊断评估,具有无创性、成像过程简单、实时、准确性高、快速等优点^[41]; Ferrante di Ruffano 等^[42]荟萃分析显示,在具有临床挑战性的病变中,与肉眼检查+皮肤镜检查相比,OCT 可提高灵敏度和特异性; Adan 等^[43]在一项多中心前瞻性研究中发现,OCT 可区分浅表型 BCC 与非浅表型 BCC 和非 BCC 病变, BCC 的检出率为 97.8%,在 44% 的患者中不需要活检就可以进行亚型分型,浅表型 BCC 诊断的预测值为 84.3%,而非浅表型 BCC 为 98.8%。傅里叶变换红外光谱

(FT-IR)利用了皮肤肿瘤对不同波长光有不同的吸收带,是一种快速且易于使用的诊断方法^[44]。单光子发射计算机断层扫描(SPECT)/CT 可评估头颈部皮肤肿瘤非预期淋巴结及其引流途径,并通过准确显示前哨淋巴结与重要解剖结构之间的关系帮助其定位,进而进行准确的术前评估,对患者进行准确分期,并避免可能导致外观和功能畸形的过度手术^[45]。

各种影像学技术有着各自独特的优点:皮肤镜可以提供皮损的整体信息;RCM 可以提供近似病理改变的图像信息,如细胞结构、血管结构;皮肤超声可以提供皮损的深度、边界等。总之,影像学技术的综合应用,可以使手术过程有的放矢。

推荐意见 1:组织活检是 BCC 诊断的金标准,还可对 BCC 进行分类和指导治疗方案,因此强烈建议治疗前需要做组织活检(3B)。皮肤镜是应用最广泛的非侵入性 BCC 诊断手段(1A)。其他技术如反射式共聚焦显微镜、高频超声、光动力荧光技术、OCT、红外光谱、磁共振成像和 SPECT/CT 等影像学技术可为 BCC 的诊断提供多元化的依据(1A)。

五、治疗相关评估与处理

(一)术前确定切缘

1. 皮肤镜:可在健康皮肤边缘识别出相关特征,从而检测到亚临床肿瘤边缘,辅助精确手术切缘,也是临床最常用的技术^[46, 48-49]。

2. OCT:在体内肿瘤边缘的术前评估中有一定的效果,可检测深度 1.5 mm 的肿瘤,分辨率达 3 μm ^[48]。

3. 光动力荧光技术:对辅助界定 BCC 肿瘤边缘

表 1 不同亚型 BCC 皮肤镜表现与其对应病理表现^[46-47]

亚型	皮肤镜表现	病理表现
结节型	典型的树枝状血管、大的蓝灰色卵圆巢、灰蓝色小球、溃疡	真皮层中多个大小不一的基底样细胞巢,外周呈栅栏状,可以含有黏液样基质,可见收缩间隙
浅表型	亮白色或红色无结构区、叶状结构、细短毛细血管扩张及浅表糜烂	多灶性非典型基底样细胞团块,与基层上皮相连,局限于真皮乳头层;收缩间隙通常含间充质黏液样物质
色素型	经典诊断模式中包含 1 个阴性标准和 6 个阳性特征,前者不含色素网,后者包括大的蓝灰色卵圆巢、灰蓝色小球、叶状结构、轮辐状结构、溃疡、树枝状血管	浅表型和结节型均可表现为色素型,体现在肿瘤细胞团块中有大量色素颗粒,周围基质中可能存在分散的噬黑色素细胞
硬斑病样型	亮白色背景,其上可见树枝状血管、蓝灰色卵圆巢、灰蓝色小球、聚集性小点,部分可见溃疡	包围在含有成纤维细胞的密集胶原质中的基底样细胞条索,界限不清,广泛侵犯网状真皮并可侵犯到皮下组织,收缩间隙较结节型和浅表型少见,此类型可能与其他侵袭性生长亚型
基底 SCC	既可表现出 BCC 的镜下特点如树枝状血管、溃疡、血痂、蓝灰污斑等,也可表现出 SCC 的镜下特点如角化性斑块、浅表鳞屑、白色无结构区以及多种血管形态(直线形血管、螺旋状血管、环状血管等)	兼具 BCC 和 SCC 组织学特点,具有侵袭性和破坏性,易复发和转移。组织学特征更类似于 BCC。细胞形态显示大面积苍白的鳞状细胞,但缺乏角化

注:BCC 为基底细胞癌;SCC 为鳞状细胞癌

有一定帮助,可在非侵入性、无创的条件下,快速判断边缘。其在肿瘤组织的检测深度为 1.8~2.1 mm,足以指示浅表型和结节型 BCC^[37, 50]。但由于研究较少,尚缺乏统一标准,还需进一步临床探索。

4. 高频超声:分辨率较低,但可以提供肿瘤周边结构及深部浸润情况等重要信息。传统的高频超声频率为 10~20 MHz,分辨率仅为毫米级,无法区分皮肤的层次和微小结构,但随着计算机技术和高频超声的发展,超声探头的频率可高达 20~150 MHz,空间分辨率也提升到了微米级^[36]。例如使用 30 和 75 MHz 的高频超声探头探测原发病灶,测得的平均深度分别为 (0.591 ± 0.265) mm 和 (0.734 ± 0.123) mm,因此高频超声可以观察到皮肤全层的微小病灶^[51]。

5. MRI/CT: MRI 有很高的软组织分辨力,能更好地评估肿瘤的大小及深度。CT 对于评估肿瘤范围、是否侵袭骨质、突破眼眶、淋巴结等方面具有重要意义^[52-54]。

6. 反射式共聚焦显微镜:可对皮肤结构进行实时动态扫描成像,水平分辨率可达 1.0 μ m,垂直分辨率为 3.0 μ m,可用于辅助确定手术切缘^[55],但只能观察到浅层肿瘤(穿透深度仅为 200~250 μ m)^[48, 55]。

推荐意见 2: 确定切缘的影像学手段包括皮肤镜、超声、光动力荧光技术、RCM、MRI/CT 等无创性检查方法(3B)。上述方法辅助判断肿瘤边界具有无创、快速的特点,但准确性尚无大样本循证医学证据证明。建议与组织病理学检查相结合,根据临床需要灵活选用(特别是针对不易切净和特殊部位的皮肤肿瘤)(3B)。

(二) 手术标本报告

病理报告最低要素应包括 BCC 组织学亚型、切缘是否干净、肿瘤大小、侵袭深度、神经和血管淋巴管浸润等^[56]。对于高复发风险 BCC,鉴于常规的组织活检技术(面包切片技术)有一定的假阴性率,导致部分病灶无法完全清除,参照《基底细胞癌临床实践指南 NCCN 2023.V1 版》^[57],建议对整个周缘和基底部进行全面组织学评估(图 2)。扫描首页二维码查看详细手术标本报告模版。

推荐意见 3: 病理报告最低要素包括: BCC 组织学亚型、切缘是否干净、肿瘤大小、侵袭深度、神经和血管淋巴管浸润等,对于确定治疗方式和预后非常重要(3B)。手术切除的标本建议对整个周缘和基底部进行全面组织学评估(3C)。

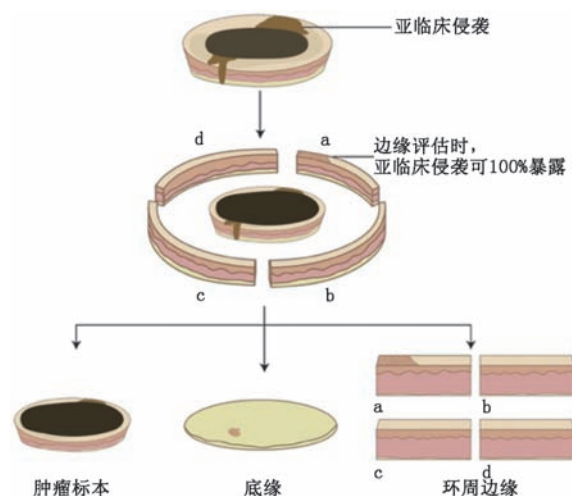


图2 全周切缘和基底切缘评估可以检测所有亚临床侵袭

(三) 复发风险及分层

复发风险取决于临床和组织病理学亚型以及肿瘤部位、大小、患者年龄、免疫状态、性别和使用的治疗方式等,结合国内外诊疗指南关于 BCC 高风险和低风险分类见表 2^[57]。根据这些因素可将患者分为高复发风险和低复发风险,并用于指导治疗方案;符合下面任何 1 条高风险因素则均将患者归入高风险类别:躯干、四肢 ≥ 2 cm 或头、颈、手、足、胫前和肛门生殖器(任何大小)、边界不清、复发肿瘤、免疫抑制、曾行放疗、浸润性生长模式和周围神经受累。不符合的为低复发风险。

推荐意见 4: BCC 的部位和大小、边界、原发/复发、免疫抑制、放疗、病理亚型、神经受累等因素可影响复发风险,从而对治疗方式和预后造成差异(3C)。

六、手术治疗

(一) 标准手术切除(SE)

SE 结合术后切缘评估是原发性 BCC 非常有效的治疗方法。其操作为切除肿瘤及其周边足够的组织,术后行常规病理评估切缘。治疗后复发率很大程度上取决于对肿瘤边界的判断,术后 5 年的复发率为 $<1\% \sim 17.4\%$ ^[58-64]。

SE 依据肿瘤复发风险不同,切缘选择有所不同,对于低风险 BCC 的外周切缘范围在 2~4 mm,而对于高风险 BCC,切缘可达 5~15 mm,具体取决于肿瘤的大小、位置、组织学亚型和术者操作经验^[39, 65-67]。切缘范围的选择和术后边缘评估是 SE 取得良好治疗效果的关键因素。此外,针对底部边缘建议切除至深部脂肪水平,在涉及头部病灶时,可切除至筋膜、软骨膜或骨膜水平^[68]。

表 2 基于复发风险因素确定局部基底细胞癌治疗方案的分层^a

项目	低风险	高风险
病变部位及大小	躯干、四肢<2 cm	躯干、四肢≥2 cm； 头、颈、手、足、胫前和肛门生殖器(任何大小) ^b
边界	清晰	不清
原发或复发	原发	复发
免疫抑制	-	+
曾行放疗部位	-	+
病理亚型	结节型、浅表型 ^c	浸润性生长模式 ^d
周围神经受累	-	+

注：^a符合任何高风险因素则均将患者归入高风险类别；^b依据病变部位确定高风险时，与肿瘤大小无关。由于解剖和功能限制、切缘较为狭窄，将导致复发率增加。建议使用 Mohs 显微描记手术或整体切除+环周切缘评估等完整边缘评估的术式，以获得最佳的肿瘤清除率和最大程度的组织保护。对于<6 mm 的肿瘤，无其他高风险特征，如果在无明显解剖或功能损害的情况下需确保至少 4 mm 的临床无肿瘤边缘，则可考虑其他治疗方式；^c低风险组织学亚型包括结节型、浅表型和其他非侵袭性生长模式，如角化性、漏斗囊性和 Pinkus 纤维上皮瘤；^d在肿瘤的任何部分具有基底鳞状细胞，浸润型，硬化性/硬斑病样，微小结节型和基底细胞癌伴癌肉瘤分化特征，在某些情况下，基底鳞状细胞肿瘤的预后可能与鳞状细胞癌相似；建议在这些病例中进行临床病理学相关性分析，以进一步评估预后；“-”为无相关风险因素；“+”为有相关风险因素

对于非面部的结节型和浅表型肿瘤，建议切缘 5 mm，并且在正式治疗前应测定的边缘在皮肤上描画出来^[69]。对于高风险 BCC，SE 应该选择更宽的手术切缘。由于高风险 BCC 的临床特征变异性较大，切缘选择没有统一标准，建议在治疗时根据肿瘤或患者的具体情况个体化设计手术切缘。当 SE 采用较大切缘，术后切缘仍为阳性时，建议采用 Mohs 手术或其他类型的整体切除+环周切缘评估(PDEMA)技术或标准手术再切除(如果 Mohs 手术或其他 PDEMA 技术不可行)^[39]。

据报道，在所有手术切除的肿瘤中，标准手术未切净的比例为 4.7%~24%；而未切净的病例有 26%~41% 的 BCC 病灶会复发。复发的肿瘤可能在前次手术后表现出更积极的生长模式。因此在发现肿瘤未切净后应再次切除。此外在发生高危肿瘤或关键部位病变及深部复发时，最好采用 Mohs 手术再次切除，以确保肿瘤完全清除^[70-71]。

laBCC 患者或无法行治愈性手术切除的患者，可在手术前以类似新辅助治疗的形式使用咪喹莫特、PDT 以及 HHI 等方式减少肿瘤体积，以减少手术操作难度^[72-74]。

如果采用 SE，手术切口应当在确保切缘阴性后再进行修复，可直接闭合修复，也可以利用邻近或远处组织皮瓣、皮片移植修复。实施头颈部肿瘤切除的医生应该具有皮瓣修复技术。需要注意，皮瓣修复将改变局部解剖位置关系，在不确定肿瘤组织已切净时建议慎用。切口通常在 1~2 周内愈合^[46]。

(二)PDEMA 技术

此项操作技术又被称为完全环周边缘和底缘

评估(CCPDMA)，其包括 Mohs 手术以及其他基于组织学评估的切除方法如“Tubingen muffin technique 和 Tubingen torte technique”^[75]，而不能提供完整边缘和底面组织学评估的技术不包含在内。PDEMA 技术必须满足以下 4 条内容：(1)手术标本的整个外周缘在显微镜下可见，手术标本的底面在显微镜下可见；(2)手术标本对应创面并标记，以便在组织病理学分析中发现阳性边缘并定位残余肿瘤；(3)有重复切除过程和完整的组织学检查，直到未见癌组织或进一步切除不再符合患者的最佳利益；(4)操作过程需足够快，以防止创面组织变形，影响组织定位的准确性^[75-76]。

1. Mohs 手术：Mohs 手术是一种高效的皮肤癌切除技术，过程包括连续切除肿瘤组织、精确绘制手术区域、组织病理学检查等方法，最终达到只精确切除恶性组织的目的。由于 Mohs 手术具有高治愈率和最大限度地保留正常组织的特点，且能够术中分析 100% 的切缘，因此它是低风险 BCC 在 SE 切缘阳性后再切除的首选手术技术，也是局部高风险 BCC 的首选手术技术^[57]。

Van Loo 等^[77]在比较 SE 与 Mohs 手术的前瞻性随机试验中，SE 后原发性 BCC 的 10 年累积复发率为 12.2%，Mohs 手术后为 4.4% ($P=0.100$)。对于复发 BCC，SE 和 Mohs 手术的累积 10 年复发率分别为 13.5% 和 3.9% ($P=0.023$)。与 Mohs 手术相比，SE 的不完全切除的风险较高且复发的可能性增加，同时也可能会导致更大组织破坏，尤其是发生在面部中央部位侵袭性生长模式的 BCC^[78-80]。

Julian 和 Bowers^[81]发现，在进行 Mohs 手术后

5 年随访期内,在有效随访人群中,126 例(131 处 BCC 病灶)高危 BCC 的总体复发率为 3.8%。其中原发肿瘤的复发率为 1.7%;对于先前治疗过的肿瘤,复发率为 4.8%。一项研究报告 929 例外耳 BCC 的 Mohs 术后 5 年治愈率为 97.1%^[82]。在一项针对 1 414 例眼睑 BCC 的大型研究中,原发性肿瘤的 5 年治愈率为 99.4%,复发性肿瘤的 5 年治愈率为 92.4%^[83]。在一项 174 例头颈部复发 BCC 病变研究中,行 Mohs 手术治疗后,复发率为 4.6%,计算 5 年累积再发概率为 2.9%^[84]。在我国,一项比较 Mohs 手术与传统手术的回顾性研究显示,使用 Mohs 手术的 156 例中仅 2 例复发(复发率 0.8%)^[85]。

推荐意见 5:初次完全手术切除并达到切缘阴性是治疗 BCC 最有效的方法,应作为一线治疗(1A)。根据复发风险,手术可采用 SE 或 Mohs 手术。如果采用 SE,对于复发风险低的 BCC,应选择 2~4 mm 的手术切缘(1A);对于复发风险高或复发的 BCC,应进行 Mohs 手术(1A);如果可能,切缘评估应该包括切下来标本的全部外侧面和底面;如进行 SE,手术切缘应采用较大的切缘(1A)。

2. 慢 Mohs 手术:慢 Mohs 是一种改良的 Mohs 技术,最早由 Breuninger 和 Schaumburg-Lever^[86]提出。该技术同样提供边缘的三维组织学分析,与常规 Mohs 手术相比,慢 Mohs 技术将冰冻切片替换为传统石蜡切片,不仅使组织学读片更准确,有效避免了 Mohs 手术由于冰冻切片对某些皮肤肿瘤组织结构保存差的局限性,同时不需太多技术人员及设备要求,在大部分地区可以实现。

Lawrence 等^[87]的回顾性分析中对于 750 例头面部 BCC 患者采用 2~3 mm 切缘的慢 Mohs 手术操作,平均随访 5 年,总治愈率为 97.2%,其中原发病例为 97.8%,复发病例为 95.3%。Wetzig 等^[88]对 630 例 BCC 患者进行慢 Mohs 手术,手术切缘 2 mm,随访 5 年总复发率为 0.8%,原发患者 0.5%,复发患者 2.9%,且与立即缝合相比,并未观察到慢 Mohs 的手术的感染风险增加。Morris 等^[89]对 278 例眼周 BCC 患者采用切缘 1~2 mm 手术,其 5 年复发率仅 0.58%。此外 Veronese 等^[90]的研究将 350 例 BCC 患者分为 Mohs 手术组和慢 Mohs 手术组,中位随访 7 年,前者复发率 7.8%,后者复发率 8.8%。以上研究表明,无论 Mohs 手术或慢 Mohs 手术,在治疗效果上均优于 SE,同时二者在 5 年甚至更长时间的随访中复发率方面差异无统计学意义。

推荐意见 6:由于条件限制无法开展术中快速

病理检查的,可以使用慢 Mohs 手术(2B)。

七、物理治疗

(一)放射治疗

对于因肿瘤大小、部位、年龄或合并症而无法完成治愈性手术的高风险 BCC,或因美容效果不佳,可以根据个体情况进行放射治疗。放射治疗禁用于遗传性肿瘤(如 Gorlin 综合征),慎用于结缔组织病(如硬皮病)^[91]。虽然手术是局部 BCC 的主要治疗手段,但考虑到器官功能和患者意愿等因素,放疗也可以成为不适宜行根治手术的高风险 BCC 的首选治疗^[57, 91]。另外,建议对切缘阳性和存在神经受累的患者进行术后辅助放疗^[92]。对于已经多次切除且进一步手术不可行的复发 BCC,建议将放疗作为 MDT 的一部分^[93]。Rowe 等^[94-95]分析报道,放疗对于原发和复发 BCC 的 5 年复发率分别为 8.7% 和 9.8%。多项回顾性分析显示放疗的 5 年复发率为 4%~16%,低风险 BCC 疗效优于高风险 BCC^[96-99]。一项对比放疗和 SE 作为初始治疗的前瞻性研究表明,放疗的复发率高于手术(7.5% 比 0.7%, $P=0.003$)^[100]。一项回顾性研究表明,放疗后美容效果相对更差,约 60% 的患者在放疗 15 年后美容效果可以得到保证^[101]。

放疗不良反应:放疗过程不仅对肿瘤细胞有杀伤作用,而且对正常组织细胞也有很强的破坏作用。放疗能量和治疗时间,以及治疗过程也在一定程度上影响患者。接受放疗的患者因年龄、身体状况、皮肤类型及暴露的位置和持续时间不同,皮肤损伤程度也不同^[102]。治疗区域接近眼睛可能会导致结膜炎、角膜上皮损伤及睫毛脱落,剂量特别大的时候需要警惕视网膜病变,而鼻部区域的治疗可能导致鼻前庭黏膜出血、结痂。上述情况出现时可进行局部对症处理。对于疼痛,少数情况下需要系统干预。急性反应为短暂性,通常在 6 周内消退。

通过降低单次放疗剂量,可最大限度地减少放疗的晚期后遗症,但会增加整体治疗时间。当晚期 BCC 侵犯软骨(通常是耳廓)或骨骼(例如下颌骨)时,放疗后发生放射性软骨坏死或放射性骨坏死的风险增高。随着时间的推移可能会产生迟发性反应,从而影响该部位的伤口愈合和后续手术^[103]。

(二)PDT

PDT 可考虑用于治疗浅表型和部分结节型 BCC(肿瘤厚度 <2 mm BCC)^[91, 104-105]。PDT 主要用于低风险 BCC、肿瘤厚度 ≤2 mm 的病灶。多项随机

试验和荟萃分析显示其在疾病控制方面手术优于 PDT,但 PDT 的美容效果更好。大多数 PDT 研究集中在浅表型和结节型 BCC,浅表型比结节型的治愈率更高^[106]。两项随机研究比较了浅表型 BCC 的 PDT 治疗(表 3)。

PDT 治疗在病变部位局部使用光敏剂[5-氨基酮戊酸(ALA)及其甲基衍生物(MAL)都是临床上常用的光敏剂],孵育后进行红光照射,其波长(570~670 nm)位于光敏剂的吸收光谱内,在肿瘤组织内激发光敏剂产生能量并传递给周围的氧分子,生成以活性氧(ROS)为主的细胞毒性物质,直接杀伤肿瘤细胞,损伤肿瘤血管,激活抗肿瘤免疫,发挥肿瘤治疗作用^[91]。

PDT 的优点为良好的美容效果,操作方便。最主要的缺点是疼痛,伴有或不伴有水肿性红斑以及结痂,通常 2~6 周后消退。

国内一些研究团队小范围研究显示,手术治疗 BCC 后以局部 PDT 治疗作为联合治疗手段可以降低肿瘤复发率,并有助于保持局部组织和外观的相对完整性^[107-108],但相关研究数据尚不充分,有待于进一步研究明确。关于 PDT 疗法治疗 BCC 的系统综述和荟萃分析显示,与手术切除相比,PDT 有较低的完全清除率($RR=0.93$, $95\%CI:0.89\sim0.98$)、较高的 1 年复发率($RR=12.42$, $95\%CI:2.34\sim66.02$)和 5 年复发率($RR=6.79$, $95\%CI:2.43\sim18.96$)^[109]。

临床试验数据显示,PDT 治疗 BCC 患者的治愈率为 60%~100%。这些研究大多集中在浅表型和结节型两种组织学亚型上,有几项研究发现,在低风险和高风险部位,浅表型的治愈率高于结节型^[110-116]。

如有溃疡和较厚病变则治疗效果较差。在结节型中,越薄的病变治愈率越高。临床研究表明,PDT 对难治性的病变也有一定治疗效果,24 个月的完全缓解率为 78%^[111, 117]。

MAL-PDT 治疗浅表型 BCC 3 个月清除率为 92%~97%,1 年复发率为 9%,5 年复发率为 22%^[119-120]。在一项真实世界、前瞻性对照研究中,

MAL-PDT 治疗浅表型 BCC 的 5 年无瘤生存率为 62.7%,而 5% 咪喹莫特为 80.5%,5-氟尿嘧啶(5-FU)为 70.8%^[107]。在一项临床研究中,对于 MAL-PDT 治疗的结节型 BCC,91% 的患者在 3 个月时达到临床清除,5 年随访病灶持续清除率为 76%^[121]。对于浅表型 BCC,ALA-PDT 与手术相当(初始清除率分别为 92% 和 99%,1 年复发率分别为 9% 和 0),但在比较复发率时,对于结节型 BCC,ALA-PDT 治疗效果劣于手术(5 年复发率分别为 14% 和 4%)^[106, 121]。

(三)激光治疗

激光治疗可用于治疗低风险 BCC,但复发率高且经激光治疗后仍存在肿瘤残留病灶。 CO_2 和掺钕钇铝石榴石(Er:YAG)激光可用于低风险 BCC 的治疗。此外辅助应用激光技术可以增加局部应用治疗药物的吸收。一项包含 39 例患者的随机对照试验结果显示,Er:YAG 激光联合剥脱性点阵激光辅助 PDT(AFL-PDT)治疗的原发性瘤体较小的结节型 BCC 患者相比于 MAL-PDT 治疗的患者,在 3 个月时完全缓解率更高,在 12 个月时局部复发率更低^[122]。

此外,非消融性染料激光可靶向血管造成血管闭塞,不会对表皮或真皮造成损伤。掺钕钇铝石榴石(Nd:YAG)激光(1 064 nm)在对 33 例躯干和四肢 BCC 的研究中,组织学清除率为 90%;没有观察到瘢痕^[120]。然而,78 例 BCC 患者中有 31% 在 Nd:YAG 激光治疗 3 个月后发现肿瘤不能完全清除、不良反应多、美容效果差^[123]。

(四)电干燥与刮除术(C&E)/冷冻治疗

C&E 主要用于治疗低风险 BCC,但无法对病灶边缘进行组织学评估。5 年总体复发率为 1.2%~40.0%,高风险 BCC 复发率更高。操作时应注意,对于毛发旺盛区域,若病变累及皮下组织,应选择手术切除^[63-64, 124-131]。

如果在 C&E 操作过程中到达皮下层,则通常应进行手术切除,由于皮下脂肪比肿瘤组织更柔软,刮匙无法完全去除肿瘤组织。如果仅根据低风险

表 3 浅表型基底细胞癌患者治疗的两项研究比较

研究	病理亚型	肿瘤位置	治疗	有效性
Wang 等 ^[118] : III 期随机研究, 2001 年	浅表型和结节型	躯干、四肢、头、颈	冷冻治疗(39 例)、ALA-PDT (44 例)	1 年复发率: 15% 比 25% ($P>0.05$)
Basset-Seguín 等 ^[119] : 随机研究, 2008 年	浅表型	躯干、四肢、头、颈、面部	冷冻治疗(58 例)、MAL-PDT (60 例)	5 年复发率: 20% 比 22% ($P>0.05$)

注: ALA 为氨基酮戊酸; MAL 为甲基氨基酮戊酸; PDT 为光动力治疗

险肿瘤的临床观察进行了 C&E, 则应注意所取组织的活检结果, 以确保没有高风险病理特征导致额外治疗。对于面颊、前额、头皮、颈部和胫骨前深度 < 6 mm 且局限于真皮的肿瘤, 如果患者无法进行 Mohs 手术或其他 PDEMA 切除和标准切除, 则 C&E 可作为替代的治疗选择。一项单中心、随机、对照非劣效性试验显示, 单纯刮除 (95.7%) 和冷冻 (100%) 治疗 1 年后非面部浅表 5~20 mm BCC 的肿瘤清除率都很高, 但非劣效性分析尚无定论^[124]。

如果手术或局部治疗有禁忌证, 冷冻治疗可用于躯干或四肢小的浅表型 BCC 或瘤体较小的结节型 BCC 患者^[39]。与其他几种治疗方式 (PDT、手术、放疗) 相比, 冷冻治疗在 1 年时的复发率为 6%, 2 年后的复发率为 39%^[119, 132]。

推荐意见 7: 对于因肿瘤大小、部位、年龄或合并症而无法完成治愈性手术的高风险 BCC, 或因美容效果不佳, 可以根据个体情况进行放射治疗。放射治疗禁用于遗传性肿瘤 (如 Gorlin 综合征), 慎用于结缔组织病 (如硬皮病) (1A)。PDT 治疗 (5-ALA、MAL) 可考虑用于治疗浅表型和部分结节型 BCC (肿瘤厚度 < 2 mm BCC) (1B); 激光治疗和 C&E 可用于治疗低风险 BCC, 但因高复发率和肿瘤残留病灶等因素, 不作为常规推荐 (4D)。对于躯干或四肢较小的浅表型 BCC, 可考虑使用冷冻治疗, 但可能导致病灶残留, 因此不作为常规推荐使用 (2C)。

八、药物治疗

BCC 治疗以手术为主, 然而当患者不耐受手术、肿瘤位于高难度手术部位、手术无法完全切除肿瘤或术后复发且不宜再次手术等情况下, 药物治疗可以作为选择。近年, BCC 治疗药物不断涌现, 欧洲、美国、日本等地区均开始在相应 BCC 诊疗指南中加入局部及系统性药物治疗。

(一) 局部用药

外用药物一般不作为常规原发 BCC 的首选治疗。当患者因主观或客观原因 (如高龄、慢性合并症、药物、美容需求等) 无法进行手术时, 可适当采用外用药物作为替代疗法。选择外用药物治疗之前, 应先行病理检查确定 BCC 的病理类型, 以更好地指导药物选择。

1. 咪喹莫特: 作为一种人工合成的免疫调节剂, 咪喹莫特可通过激发局部免疫, 对多种病毒感染或皮肤肿瘤起到治疗作用。在 BCC 的治疗中, 咪喹莫特对免疫功能正常人群中较小的浅表型

BCC^[105, 133], 或原发、低危区的结节型 BCC 有良好的效果^[134-135]。在浅表型 BCC 当中, 2 项研究分别以每周 5 次、共 6 周和每周 7 次、共 6 周的治疗方案治疗后随访 5 年, 治疗有效率为 77.9%^[136] 和 80.4%^[137]。而在结节型 BCC 中, 2 项研究分别以每周 3 次、共 12 周和每周 3 次、共 8 或 12 周治疗后, 治疗结束时完全清除率分别为 52.6% 和 78%, 部分清除率分别为 36.8% 和 22%^[134-135]。总的来讲, 尽管总体有效率低于规范的外科手术, 但咪喹莫特可更好地保全美观效果^[57]。

推荐意见 8: 推荐 5% 咪喹莫特乳膏治疗浅表型 BCC 的治疗频率为每天 1 次, 每周连用 5 d, 使用 6 周, 治疗结节型 BCC 时可适当延长, 最长 12 周。应注意用药过程中可能出现的红肿、出血、疼痛或瘙痒等 (1B)。

2. 5-FU: 5-FU 对于原发、低危区的浅表型 BCC 效果较好。既往一项纳入 601 例浅表型 BCC 患者的随机对照试验比较了 5% 咪喹莫特乳膏每周连续 5 d 应用每天 1 次共 6 周、5% 5-FU 乳膏每天 2 次共 4 周和每隔 1 周 2 次 PDT 治疗后 3 及 5 年治疗效果, 在 3 与 5 年随访时间点上均显示 5-FU 乳膏的效果逊于咪喹莫特, 而略高于 PDT 治疗 (5 年无瘤生存率: 氟尿嘧啶 70.0%, PDT 62.7%)^[105-133]。有学者对国外 8 项研究共 1 583 例 BCC 患者接受 PDT 与 5-FU 治疗结果进行荟萃分析发现, PDT 与 5-FU 相比, 治愈率和 1 年复发率方面差异无统计学意义^[109]。总体来说, 5-FU 和 PDT 之间的治愈率是相似的, PDT 治疗后的美容效果比 5-FU 相同或更好^[138]。

推荐意见 9: 推荐 5% 的 5-FU 乳膏治疗浅表型 BCC 的疗程为每天 2 次, 连用 6 周。该药物存在一定皮肤刺激性, 主要是涂抹部位的急性炎症反应如局部疼痛、红斑、色素沉着、出血等 (2B)。

3. 其他局部治疗: 外用 0.05% 维 A 酸乳膏曾被报道可治疗 BCC, 但复发率较高^[139]。有小型单臂队列研究发现他扎罗汀治疗 BCC 可使肿瘤部分或完全消退^[140-141], 但目前仍缺乏更有力的研究支持。目前, 其他国家及地区指南中均未提及该类物质。

推荐意见 10: 0.05% 维 A 酸乳膏仅有小样本个别报道, 复发率较高, 目前不做推荐 (4D)。他扎罗汀的研究样本量同样较小, 仅在患者局部外用没有其他选择时, 可尝试推荐使用 (3C)。

(二) 系统治疗

LaBCC 及 mBCC 患者可以使用系统性药物治疗。目前常用的系统治疗药物包括 HHI、免疫治疗

药物、传统化疗等。

1.HHI:(1)作用机制:HHI是Hh和SMO依赖信号的强效拮抗剂,通过抑制Hh信号通路激活从而抑制BCC的生长^[142]。迄今上市的HHI有索立德吉和维莫德吉,两者对比见表4,作为靶向治疗药物其在BCC系统治疗中效果显著。

(2)适应证及有效性:美国食品药品监督管理局和欧洲药品管理局已批准维莫德吉和索立德吉用于laBCC,同时批准了维莫德吉用于治疗mBCC^[57, 143]。英国目前已批准维莫德吉用于治疗不宜手术或放疗的晚期BCC,即mBCC或伴有至少1个高危因素的laBCC且不宜应用其他治疗手段。NBCCS患者存在PTCH1的胚系突变,可将NBCCS患者中的多发BCC归为laBCC进行相应治疗^[143-144]。目前,HHI类药物尚未获得英国国家卫生与服务优化研究院批准用于mBCC的治疗^[40]。①维莫德吉:首个获批上市的HHI类药物。该药物以标准剂量150 mg先后进行了Ⅱ期临床试验ERIVANCE^[145-146]和大型全球性单臂临床研究STEVIE^[147],研究结果显示该药物对laBCC有可观的临床疗效。目前该药物暂未进入国内市场。②索立德吉:第二个获批上市的HHI类药物,目前已被准许进入我国市场。该药物的Ⅱ期随机双盲临床研究对该药物200和800 mg/d的剂量分别进行了有效性及安全性研究,并最终基于收益-风险比将200 mg/d定为标准治疗剂量^[148-149]。200 mg/d剂量组共纳入了194例laBCC和36例mBCC患者。该药物的客观缓解率分别为56.1%和7.7%,其中完全缓解率分别为4.5%和0。中位起效时间分别为4.0和9.2个月。中位缓解持续时间分别为26.1和24.0个月^[149]。

(3)治疗方案:目前多国指南均将索立德吉200 mg/d作为标准治疗剂量。在laBCC患者当中,建议应用HHI类药物至少4个月并长期应用,直至疾病进展(PD)或出现不耐受的不良反应。

HHI也可作为部分手术困难的BCC术前新辅助或术后辅助治疗药物。BCC新辅助治疗理念出现在HHI类药物研发之后。当BCC肿瘤部位涉及到面部美容亚单位或功能敏感区域(如眼眶及眼周),通过术前使用HHI,可使首诊无法手术的肿瘤病灶缩小,降低手术复杂程度,以便后续手术完整切除,减少组织变形或功能影响^[150]。对于不能切除的laBCC,HHI可作为手术的桥梁,减小手术缺损面积,为既往不能手术的患者提供手术治疗机会,从而增加治愈的概率或显著延缓病情进展。应用HHI新辅助治疗的周期建议为3~6个月^[151-154],并基于临床表现及影像学结果随访。

目前暂无大样本量研究支持术后应用HHI的疗效。是否将HHI应用于术后辅助治疗取决于肿瘤的复发或进展的风险,风险因素包括临床和病理因素两方面。临床因素包括位置、大小、边界、原发/复发、潜在的免疫抑制状态、既往放射治疗。病理风险特征包括病理亚型、手术切缘阳性和神经受累(周围神经或大神经侵犯)。手术切缘阳性的低危BCC应优先接受再切除或放射治疗(不适合手术患者);同样,高危BCC术后切缘阳性患者在根治性手术或放疗不可行的情况下,可选择HHI等系统治疗^[57]。选择应用HHI治疗的术后患者,可尝试治疗3~8个月^[155-156]。

(4)关于基因检测:Bonilla等^[23]对236例BCC患者进行基因检测发现,85%的BCC患者存在Hh信号通路的突变。BOLT研究显示GLI-1的抑制强度与肿瘤反应率之间没有观察到显著的相关性^[157]。也尚无研究证实使用HHI药物前进行基因检测能改善患者结局,目前国内外指南和临床应用HHI均未推荐基因检测。中国《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2022年版)》也将索立德吉列为无需检测靶点的药物^[158]。

(5)不良反应及管理:大部分患者会出现不良

表4 索立德吉与维莫德吉国内外获批情况对比

项目	索立德吉	维莫德吉
通用名	Sonidegib	Vismodegib
商品名	Odomzo(奥昔朵)	Erivedge
作用位点及机制	结合Hh通路的SMO蛋白并对其产生抑制作用,从而抑制基因转录及肿瘤发生	
获批适应证	不宜手术/放疗,手术/放疗后复发的laBCC成年患者(中国、美国、欧洲、加拿大、瑞士、澳大利亚等)、mBCC成年患者(澳大利亚、瑞士等)	不宜手术/放疗,手术/放疗后复发的laBCC成年患者(美国、欧洲、瑞士、澳大利亚等)、mBCC成年患者(美国、欧洲、瑞士、澳大利亚等)
国内是否获批	是	否
推荐剂量	200 mg/d	150 mg/d

事件。索立德吉治疗最常见的不良事件包括肌肉痉挛、脱发、味觉障碍^[148-149], 主要由于 HHI 的靶向毒性所致^[159], 其他常见不良事件还有恶心、腹泻、肌酸激酶升高、乏力和食欲下降等。不良事件以 1~2 级为主, 多数可以控制, 通常停药或减量后可逆转。索立德吉治疗后患者发生导致停药的 3~4 级不良事件比例约为 14%^[148], 维莫德吉上市后统计导致停药的治疗相关不良事件比例约为 30%^[147]。最常见的 3~4 级不良事件为肌酸激酶升高和脂肪酶升高。

肌肉相关不良事件最为常见。当出现肌肉痉挛、肌痛, 可伴或不伴血清肌酸激酶的升高。对于肌肉痉挛水平高于 3 级的患者, 停药 2~4 周后可大部缓解, 也可以服用加巴喷丁等药物治疗^[160]。部分单纯肌酸激酶的升高可能仅表现为患者自觉乏力而无肌肉痉挛或肌痛, 应注意识别。治疗前及治疗期间需持续关注血清肌酸激酶水平。对于脱发, 多数患者停药后毛发可恢复生长, 但也有个案报道过永久性脱发的发生^[149]。如出现脱发, 可外用 2%~5% 的米诺地尔治疗^[148]。味觉障碍无特殊治疗方法。需注意, HHI 类药物有致畸作用^[150], 育龄期女性应用索立德吉治疗期间及停药 20 个月以内应严格避孕, 男性治疗期间及停药 8 个月内应避免让伴侣怀孕。

索立德吉治疗出现不良事件最短中位时间是由于 1.08 个月时出现乏力 (95%CI: 0.53~3.60), 其次为 2.07 个月时发生肌肉痉挛 (95%CI: 1.87~3.19); 出现不良事件的最长中位时间是由于 6.47 个月时出现腹泻及体重减轻 (95%CI: 4.70~8.31)^[161]。出现不良反应时, 间断治疗法如隔天 1 次^[148, 162]或每周 2~3 次^[163]可减轻相应不适, 且不影响最终治疗效果^[149]。

HHI 治疗过程中可能因药物抵抗出现 PD, 主要机制为 SMO 与 HHI 的结合位点发生突变^[164]。药物抵抗可能出现在初始用药或用药一段时间后。初始用药时, 200 mg 索立德吉治疗 laBCC 和 mBCC 的 PD 发生率分别为 10% 和 8%^[149], 维莫德吉为 13% 和 3%^[145]。初始应答的患者在用药一段时间后出现 PD 目前仅有个案报道, 尚缺乏详细的统计数据。

推荐意见 11: 推荐索立德吉用于治疗 laBCC 成年患者。NBCCS 患者存在 PTCH1 的胚系突变, 可将 NBCCS 患者中的多发 BCC 归为 laBCC 进行相应治疗 (3B)。

2. 生物免疫治疗: 免疫检查点抑制剂属于挽救治疗药物。有少量个案报道将抗程序性细胞死亡

受体-1 (PD-1) 抗体帕博利珠单抗或纳武利尤单抗用于晚期 BCC, 取得了较好的疗效^[160, 165-167]。

Cemiplimab 是一种新型抗 PD-1 抗体, 可用于部分符合用药条件的非小细胞肺癌、局部晚期或转移性皮肤 SCC 等恶性肿瘤的治疗。同时, 美国食品与药品管理局已于 2018 年批准 Cemiplimab 治疗 HHI 治疗失败的 laBCC 或 mBCC^[57]。但该药物的一项 II 期临床试验显示总缓解率约 31%, 且近半数患者有 3~4 级治疗相关不良反应, 近 1/3 的患者出现严重不良反应^[168]。

推荐意见 12: Cemiplimab 可用于 HHI 治疗失败的 laBCC 或 mBCC, 但目前国内尚未获批 (3D)。

3. 药物化学治疗: 用药物化学治疗方法治疗晚期 BCC 的经验仅限于病例报道, 主要应用铂类化疗药物^[169-176]。由于缺乏规范的临床研究支持, 且近些年 HHI 及免疫治疗药物已陆续上市, 目前化疗药物仅可作为以上系统治疗均无效时的替代治疗。

推荐意见 13: 铂类化疗药物可用于晚期 BCC 治疗, 仅作为 HHI 及免疫治疗均无效时的替代治疗 (4C)。

4. 其他系统治疗: 伊曲康唑作为传统的口服抗真菌药, 已被证明可以通过与 SMO 结合, 抑制其在纤毛中的积聚, 从而起到类似 HHI 的作用^[177]。一项该药物治疗 BCC 的小型开放标签 II 期临床试验队列研究证明, 每天总量 200 或 400 mg 治疗对 BCC 具有一定治疗作用, 用药不良事件主要包括乏力及充血性心力衰竭^[178]。既往用药经验提示该药物的效果可能有限。目前尚需要更多研究数据支持该药物的疗效及安全性。

既往也有系统应用维 A 酸类药物治疗 BCC 的经验。有早年的病例报告报道异维 A 酸以约 3 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 的剂量治疗 BCC 可使 8% 的肿瘤消退, 但伴随明显的肝功能、甘油三酯异常及骨骼毒性。减小剂量可减轻不良反应但疗效明显减弱^[179]。

另有较早研究提示口服依曲替酯 (首月 1.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 此后 0.75 mg·kg⁻¹·d⁻¹) 3~18 个月可有效减少 BCC 的数量及大小, 且不良反应最常见的仅为停药可逆的甘油三酯升高^[180]。

推荐意见 14: 目前国内尚未获批伊曲康唑和维 A 酸类药物用于治疗 BCC 的适应证, 且证据等级较低, 临床一般不做推荐 (3D)。

九、随访及展望

(一) 随访

BCC 患者的标准化随访有助于早期发现局部

复发和继发肿瘤。前瞻性队列研究中发现,首次确诊后 5 年内再次发生 BCC 的概率为 40.7%,非首次确诊 5 年内概率可达到 82%,因此对所有 BCC 患者进行随访是合理的^[181-182]。复发性 BCC 或面部高危部位 BCC 的复发率较高,多发病变的复发率进一步增加^[19, 183],因此,对于复发性病变的患者,应给予相应的建议。如果以前手术部位出现任何变化,应及时随访进行临床评估^[181, 184]。

推荐意见 15:建议低风险 BCC:前 5 年内第 1 年每 6~12 个月随访 1 次(术后切缘阳性,未接受进一步治疗患者参照高风险随访),之后每年随访;高风险 BCC:前 5 年内第 1 年每 3~6 个月随访 1 次,之后每年随访。如果临床检查不足以诊断局部、区域、转移性病变,应考虑影像学检查。同时加强患者宣教,做好防晒、自检等;当发现任何症状(疼痛、神经症状)、溃疡、出血或周围重要结构功能受损时,可加强随访,延长随访时间是很必要的。

(二)展望

现如今,除了传统的诊断方式,人工智能辅助诊断也逐渐崭露头角^[185]。治疗方面,尽管大多数 BCC 可以通过手术、局部治疗或药物治疗达到治愈,并且已有全身系统治疗药物获批准用于治疗局部晚期和晚期 BCC,但仍存在对于克服耐药性、更高疗效和更低不良事件治疗方案的临床需求。手术与局部治疗、HHI 和免疫治疗等其他治疗方式的联合治疗方案也是重要的研究方向;也需要进一步研究 BCC 肿瘤细胞微环境、发病机制以及识别特定的驱动突变,以促进 BCC 新型个体化治疗的发展。

本指南制订专家委员会名单

执笔专家:冉梦龙(国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心 北京大学第一医院皮肤性病科);闫钊岑(国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心 北京大学第一医院皮肤性病科)

工作秘书:冉梦龙(国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心 北京大学第一医院皮肤性病科);闫钊岑(国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心 北京大学第一医院皮肤性病科)

编写组长:李航(国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心 北京大学第一医院皮肤性病科)

编写副组长:吴文育(上海华山医院皮肤科);万苗坚(中山大学附属第三医院皮肤外科与皮肤肿瘤科);王焱[中国医学科学院皮肤病医院(研究所)皮肤科]

专家组成员(按姓氏笔画排序):万苗坚(中山大学附属第三医院皮肤外科与皮肤肿瘤科);王焱[中国医学科学院皮肤病医院(研究所)皮肤科];王雷(第四军医大学附属西京医院皮肤科);申卫东(解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科学部);冯云(北京大学第三医院眼科);冉梦龙(国家皮肤与免疫

疾病临床医学研究中心 北京大学第一医院皮肤性病科);刘立强(中国医学科学院整形外科医院瘢痕与创面治疗中心);闫钊岑(国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心 北京大学第一医院皮肤性病科);许雪珠(大连医科大学第二附属医院皮肤外科);汤葐[昆明医科大学第一附属医院烧伤整形(颌面)外科];李春英(第四军医大学附属西京医院皮肤科);李洪振(北京大学第一医院放射治疗科);吴文育(复旦大学附属华山医院皮肤科);汪旻(国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心 北京大学第一医院皮肤性病科);应建明(中国医学科学院肿瘤医院病理科);李航(国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心 北京大学第一医院皮肤性病科);张良(武汉市第一医院皮肤科);杨铭宁(四川省人民医院皮肤科);杨淑霞(国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心 北京大学第一医院皮肤性病科);姚春丽(吉林大学第二附属医院皮肤科、医学美容科);赵爽(中南大学湘雅医院皮肤科);郭书萍(山西医科大学第一医院皮肤科);耿松梅(西安交通大学第二附属医院皮肤科);陶娟(华中科技大学同济医学院附属协和医院皮肤科)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Hu W, Fang L, Ni R, et al. Changing trends in the disease burden of non-melanoma skin cancer globally from 1990 to 2019 and its predicted level in 25 years[J]. BMC Cancer, 2022, 22(1):836. DOI: 10.1186/s12885-022-09940-3.
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [3] 郑博文, 邹勇莉, 何黎, 等. 皮肤恶性肿瘤 568 例回顾性分析[J]. 中国皮肤性病杂志, 2009, 23(12):808-809, 818.
- [4] Kim DP, Kus K, Ruiz E. Basal Cell Carcinoma Review[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2019, 33(1): 13-24. DOI: 10.1016/j.hoc.2018.09.004.
- [5] Krakowski AC, Hafeez F, Westheim A, et al. Advanced basal cell carcinoma: what dermatologists need to know about diagnosis[J]. J Am Acad Dermatol, 2022, 86(6S): S1-S13. DOI: 10.1016/j.jaad.2022.03.023.
- [6] 黄远深, 李航, 涂平, 等. 632 例皮肤恶性肿瘤及癌前病变临床分析[J]. 中华皮肤科杂志, 2010, 43(7):452-454. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2010.07.002.
- [7] Verkouteren J, Ramdas K, Wakkee M, et al. Epidemiology of basal cell carcinoma: scholarly review[J]. Br J Dermatol, 2017, 177(2):359-372. DOI: 10.1111/bjd.15321.
- [8] Wu S, Han J, Li WQ, et al. Basal-cell carcinoma incidence and associated risk factors in U.S. women and men[J]. Am J Epidemiol, 2013, 178(6): 890-897. DOI: 10.1093/aje/kwt073.
- [9] Tamaki T, Dong Y, Ohno Y, et al. The burden of rare cancer in Japan: application of the RARECARE definition[J]. Cancer Epidemiol, 2014, 38(5):490-495. DOI: 10.1016/j.canep.2014.07.014.
- [10] Burd A, Cheung MK. Non-melanoma skin cancer in Hong

- Kong JJ. Hong Kong Med J, 2001, 7(3):322-323.
- [11] Chen CC, Chen CL. Clinical and histopathologic findings of superficial basal cell carcinoma: a comparison with other basal cell carcinoma subtypes[J]. J Chin Med Assoc, 2006, 69(8):364-371. DOI: 10.1016/S1726-4901(09)70274-6.
 - [12] 徐莉莉, 张丽成, 田雪, 等. 中国皮肤癌住院患者流行病学研究[J]. 中国循证医学杂志, 2020, 20(11):1280-1283. DOI: 10.7507/1672-2531.202007025.
 - [13] McKenzie CA, Chen AC, Choy B, et al. Classification of high risk basal cell carcinoma subtypes: experience of the ONTRAC study with proposed definitions and guidelines for pathological reporting[J]. Pathology, 2016, 48(5): 395-397. DOI: 10.1016/j.pathol.2016.05.005.
 - [14] Mohs F, Larson P, Iriondo M. Micrographic surgery for the microscopically controlled excision of carcinoma of the external ear[J]. J Am Acad Dermatol, 1988, 19(4): 729-737. DOI: 10.1016/s0190-9622(88)70229-7.
 - [15] Mohs FE. Micrographic surgery for the microscopically controlled excision of eyelid cancers[J]. Arch Ophthalmol, 1986, 104(6): 901-909. DOI: 10.1001/archophth. 1986. 01050180135046.
 - [16] Migden MR, Guminski A, Gutzmer R, et al. Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(6): 716-728. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70100-2.
 - [17] Goldenberg G, Karagiannis T, Palmer JB, et al. Incidence and prevalence of basal cell carcinoma (BCC) and locally advanced BCC (LABCC) in a large commercially insured population in the United States: a retrospective cohort study[J]. J Am Acad Dermatol, 2016, 75(5): 957-966. e2. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.06.020.
 - [18] Lo JS, Snow SN, Reizner GT, et al. Metastatic basal cell carcinoma: report of twelve cases with a review of the literature[J]. J Am Acad Dermatol, 1991, 24(5 Pt 1): 715-719. DOI: 10.1016/0190-9622(91)70108-e.
 - [19] Kim J, Kozlow JH, Mittal B, et al. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma[J]. J Am Acad Dermatol, 2018, 78(3): 540-559. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.10.006.
 - [20] McCusker M, Basset-Seguin N, Dummer R, et al. Metastatic basal cell carcinoma: prognosis dependent on anatomic site and spread of disease[J]. Eur J Cancer, 2014, 50(4):774-783. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.12.013.
 - [21] Tan ST, Ghaznawie M, Heenan PJ, et al. Basal Cell Carcinoma Arises from Interfollicular Layer of Epidermis[J]. J Oncol, 2018, 2018:3098940. DOI: 10.1155/2018/3098940.
 - [22] Ng JM, Curran T. The Hedgehog's tale: developing strategies for targeting cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2011, 11(7):493-501. DOI: 10.1038/nrc3079.
 - [23] Bonilla X, Parmentier L, King B, et al. Genomic analysis identifies new drivers and progression pathways in skin basal cell carcinoma[J]. Nat Genet, 2016, 48(4):398-406. DOI: 10.1038/ng.3525.
 - [24] Pellegrini C, Maturo MG, Di Nardo L, et al. Understanding the Molecular Genetics of Basal Cell Carcinoma[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(11):2485. DOI: 10.3390/ijms18112485.
 - [25] Reiter O, Mimouni I, Gdalevich M, et al. The diagnostic accuracy of dermoscopy for basal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. J Am Acad Dermatol, 2019, 80(5): 1380-1388. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.12.026.
 - [26] Lallas A, Tzellos T, Kyrgidis A, et al. Accuracy of dermoscopic criteria for discriminating superficial from other subtypes of basal cell carcinoma[J]. J Am Acad Dermatol, 2014, 70(2): 303-311. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.10.003.
 - [27] Stanoszek LM, Wang GY, Harms PW. Histologic Mimics of Basal Cell Carcinoma[J]. Arch Pathol Lab Med, 2017, 141(11):1490-1502. DOI: 10.5858/arpa.2017-0222-RA.
 - [28] Woliner-van der Weg W, Peppelman M, Elshot YS, et al. Biopsy outperforms reflectance confocal microscopy in diagnosing and subtyping basal cell carcinoma: results and experiences from a randomized controlled multicentre trial[J]. Br J Dermatol, 2021, 184(4):663-671. DOI: 10.1111/bjd.19381.
 - [29] Elston DM, Stratman EJ, Miller SJ. Skin biopsy: biopsy issues in specific diseases[J]. J Am Acad Dermatol, 2016, 74(1):1-16; quiz 17-18. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.06.033.
 - [30] Roozeboom MH, Kreukels H, Nelemans PJ, et al. Subtyping basal cell carcinoma by clinical diagnosis versus punch biopsy[J]. Acta Derm Venereol, 2015, 95(8):996-998. DOI: 10.2340/00015555-2113.
 - [31] Longo C, Casari A, Pepe P, et al. Confocal microscopy insights into the treatment and cellular immune response of Basal cell carcinoma to photodynamic therapy[J]. Dermatology, 2012, 225(3): 264-270. DOI: 10.1159/000345106.
 - [32] Nori S, Rius-Díaz F, Cuevas J, et al. Sensitivity and specificity of reflectance-mode confocal microscopy for in vivo diagnosis of basal cell carcinoma: a multicenter study [J]. J Am Acad Dermatol, 2004, 51(6): 923-930. DOI: 10.1016/j.jaad.2004.06.028.
 - [33] Pellacani G, Scope A, Gonzalez S, et al. Reflectance confocal microscopy made easy: the 4 must-know key features for the diagnosis of melanoma and nonmelanoma skin cancers[J]. J Am Acad Dermatol, 2019, 81(2):520-526. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.03.085.
 - [34] Couzan C, Cinotti E, Labeille B, et al. Reflectance confocal microscopy identification of subclinical basal cell carcinomas during and after vismodegib treatment[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2018, 32(5):763-767. DOI: 10.1111/jdv.14650.
 - [35] Wang LF, Zhu AQ, Wang Q, et al. Value of High-Frequency Ultrasound for Differentiating Invasive Basal Cell Carcinoma from Non-invasive Types[J]. Ultrasound Med Biol, 2021, 47(10): 2910-2920. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2021.06.006.
 - [36] 郭亚飞, 张其俐, 郭瑞君. 高频超声诊断皮肤基底细胞癌的应用进展[J]. 临床超声医学杂志, 2022, 24(2):132-134. DOI: 10.3969/j.issn.1008-6978.2022.02.013.
 - [37] Andrade CT, Vollet-Filho JD, Salvio AG, et al. Identification of skin lesions through aminolaevulinic acid-mediated photodynamic detection[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2014, 11(3): 409-415. DOI: 10.1016/j.pdpdt. 2014. 05.006.
 - [38] Kwiatek S, Kawczyk-Krupka A, Mańka E, et al. Can fluorescence and autofluorescence imaging be useful in diagnosis of basal cell cancer? Proposition of algorithms [J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2020, 30:101697. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2020.101697.

- [39] Lang BM, Balermipas P, Bauer A, et al. S2k Guidelines for Cutaneous Basal Cell Carcinoma-Part 1: Epidemiology, Genetics and Diagnosis[J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2019, 17(1):94-103. DOI: 10.1111/ddg.13733.
- [40] Nasr I, McGrath EJ, Harwood CA, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of adults with basal cell carcinoma 2021[J]. *Br J Dermatol*, 2021, 185(5):899-920. DOI: 10.1111/bjd.20524.
- [41] Cheng HM, Lo S, Scolyer R, et al. Accuracy of optical coherence tomography for the diagnosis of superficial basal cell carcinoma: a prospective, consecutive, cohort study of 168 cases[J]. *Br J Dermatol*, 2016, 175(6): 1290-1300. DOI: 10.1111/bjd.14714.
- [42] Ferrante di Ruffano L, Takwoingi Y, Dinnes J, et al. Computer-assisted diagnosis techniques (dermoscopy and spectroscopy-based) for diagnosing skin cancer in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 12(12): CD013186. DOI: 10.1002/14651858.CD013186.
- [43] Adan F, Mosterd K, Kelleners-Smeets N, et al. Diagnostic Value of Optical Coherence Tomography Image Features for Diagnosis of Basal Cell Carcinoma[J]. *Acta Derm Venereol*, 2021, 101(11):adv00607. DOI: 10.2340/actadv.v101.421.
- [44] Kyriakidou M, Anastassopoulou J, Tsakiris A, et al. FT-IR Spectroscopy Study in Early Diagnosis of Skin Cancer[J]. *In Vivo*, 2017, 31(6): 1131-1137. DOI: 10.21873/invivo.11179.
- [45] Cadena-Pineros E, Goñmez-Herrera J, Mayo-Patiño M, et al. Advantages of Sentinel Lymph Node Mapping by Single Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography in Early-Stage Malignant Head-and-Neck Skin Tumors[J]. *Indian J Nucl Med*, 2022, 37(1): 43-49. DOI: 10.4103/ijnm.ijnm_95_21.
- [46] 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会皮肤影像学组, 中国医疗保健国际交流促进会皮肤科分会皮肤影像学组, 中华医学会皮肤性病学分会皮肤病数字化诊断亚学组, 等. 中国基底细胞癌皮肤镜特征专家共识(2019)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2019, 52(6):371-377. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2019.06.001.
- [47] Cameron MC, Lee E, Hibler BP, et al. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 80(2):303-317. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.03.060.
- [48] Que S. Research Techniques Made Simple: Noninvasive Imaging Technologies for the Delineation of Basal Cell Carcinomas[J]. *J Invest Dermatol*, 2016, 136(4): e33-e38. DOI: 10.1016/j.jid.2016.02.012.
- [49] Carducci M, Bozzetti M, Foscolo AM, et al. Margin detection using digital dermoscopy improves the performance of traditional surgical excision of basal cell carcinomas of the head and neck[J]. *Dermatol Surg*, 2011, 37(2):280-285. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2010.01870.x.
- [50] Tierney E, Petersen J, Hanke CW. Photodynamic diagnosis of tumor margins using methyl aminolevulinate before Mohs micrographic surgery[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2011, 64(5):911-918. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.03.045.
- [51] Khlebnikova A, Molochkov V, Selezneva E, et al. Basal cell carcinoma invasion depth determined with 30 and 75 MHz high-frequency ultrasound and histopathology-a comparative study[J]. *Med Ultrason*, 2020, 22(1): 31-36. DOI: 10.11152/mu-2233.
- [52] 陈韡, 王大光, 骆丹. 影像学检查在辅助确定皮肤肿瘤手术切缘中的应用进展[J]. *国际皮肤性病学杂志*, 2017, 43(5): 277-280. DOI: 10.3760/cma.jissn.1673-4173.2017.05.007.
- [53] MacFarlane D, Shah K, Wysong A, et al. The role of imaging in the management of patients with nonmelanoma skin cancer: diagnostic modalities and applications[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 76(4): 579-588. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.10.010.
- [54] Lanka B, Turner M, Orton C, et al. Cross-sectional imaging in non-melanoma skin cancer of the head and neck[J]. *Clin Radiol*, 2005, 60(8): 869-877. DOI: 10.1016/j.crad.2005.02.017.
- [55] Pan ZY, Lin JR, Cheng TT, et al. In vivo reflectance confocal microscopy of Basal cell carcinoma: feasibility of preoperative mapping of cancer margins[J]. *Dermatol Surg*, 2012, 38(12): 1945-1950. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2012.02587.x.
- [56] 中华医学会皮肤性病学分会皮肤肿瘤研究中心, 中国医师协会皮肤科医师分会皮肤肿瘤学组. 皮肤基底细胞癌诊疗专家共识(2021)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2021, 54(9): 757-764. DOI: 10.35541/cjd.20201139.
- [57] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Basal Cell Skin Cancer (version 1.2023) [EB/OL]. [2023-08-25]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf.
- [58] Morgan FC, Ruiz ES, Karia PS, et al. Brigham and Women's Hospital tumor classification system for basal cell carcinoma identifies patients with risk of metastasis and death[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2021, 85(3):582-587. DOI: 10.1016/j.jaad.2021.01.052.
- [59] Trakatelli M, Morton C, Nagore E, et al. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management[J]. *Eur J Dermatol*, 2014, 24(3): 312-329. DOI: 10.1684/ejd.2014.2271.
- [60] Thomson J, Hogan S, Leonardi-Bee J, et al. Interventions for basal cell carcinoma: abridged Cochrane systematic review and GRADE assessments[J]. *Br J Dermatol*, 2021, 185(3):499-511. DOI: 10.1111/bjd.19809.
- [61] Lacerda PN, Lange EP, Luna NM, et al. Recurrence rate of basal cell carcinoma among different micrographic surgery techniques: systematic review with meta-analysis [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022, 36(8): 1178-1190. DOI: 10.1111/jdv.18048.
- [62] Fraga SD, Besaw RJ, Murad F, et al. Complete Margin Assessment Versus Sectional Assessment in Surgically Excised High-Risk Keratinocyte Carcinomas: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Dermatol Surg*, 2022, 48(7): 704-710. DOI: 10.1097/DSS.0000000000003462.
- [63] Thissen MR, Neumann MH, Schouten LJ. A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas[J]. *Arch Dermatol*, 1999, 135(10):1177-1183. DOI: 10.1001/archderm.135.10.1177.
- [64] Quazi SJ, Aslam N, Saleem H, et al. Surgical Margin of Excision in Basal Cell Carcinoma: A Systematic Review of Literature[J]. *Cureus*, 2020, 12(7): e9211. DOI: 10.7759/cureus.9211.
- [65] Quazi SJ, Aslam N, Saleem H, et al. Surgical Margin of Excision in Basal Cell Carcinoma: A Systematic Review of Literature[J]. *Cureus*, 2020, 12(7): e9211. DOI: 10.7759/cureus.9211.

- [66] Nahhas AF, Scarbrough CA, Trotter S. A Review of the Global Guidelines on Surgical Margins for Nonmelanoma Skin Cancers[J]. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2017, 10(4): 37-46.
- [67] Gulleth Y, Goldberg N, Silverman RP, et al. What is the best surgical margin for a Basal cell carcinoma: a meta-analysis of the literature[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2010, 126(4): 1222-1231. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181ea450d.
- [68] Dandurand M, Petit T, Martel P, et al. Management of basal cell carcinoma in adults Clinical practice guidelines[J]. *Eur J Dermatol*, 2006, 16(4):394-401.
- [69] Schell AE, Russell MA, Park SS. Suggested excisional margins for cutaneous malignant lesions based on Mohs micrographic surgery[J]. *JAMA Facial Plast Surg*, 2013, 15(5):337-343. DOI: 10.1001/jamafacial.2013.1011.
- [70] Smeets NW, Kuijpers DI, Nelemans P, et al. Mohs' micrographic surgery for treatment of basal cell carcinoma of the face--results of a retrospective study and review of the literature[J]. *Br J Dermatol*, 2004, 151(1):141-147. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2004.06047.x.
- [71] Mosterd K, Krekels GA, Nieman FH, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up[J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(12): 1149-1156. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70260-2.
- [72] Bertrand N, Guerreschi P, Basset-Seguin N, et al. Vismodegib in neoadjuvant treatment of locally advanced basal cell carcinoma: first results of a multicenter, open-label, phase 2 trial (VISMONEO study): Neoadjuvant Vismodegib in Locally Advanced Basal Cell Carcinoma[J]. *EClinical Medicine*, 2021, 35: 100844. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100844.
- [73] Queirós C, Silva L, Miroux Catarino A, et al. Topical imiquimod as neoadjuvant therapy before Mohs micrographic surgery for basal cell carcinoma in the head and neck region: findings from a large retrospective study [J]. *Br J Dermatol*, 2021, 185(4):851-853. DOI: 10.1111/bjd.20487.
- [74] Jeremic G, Brandt MG, Jordan K, et al. Using photodynamic therapy as a neoadjuvant treatment in the surgical excision of nonmelanotic skin cancers: prospective study [J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2011, 40 Suppl 1: S82-S89.
- [75] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Squamous Cell Skin Cancer (version 1.2023) [EB/OL]. [2023-08-22]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/squamous.pdf.
- [76] 鲁夏尼,罗宾斯,李航,等. 皮肤外科学:治疗皮肤外科[M]. 北京:人民卫生出版社,2012.
- [77] van Loo E, Mosterd K, Krekels GA, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: a randomised clinical trial with 10 year follow-up[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(17):3011-3020. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.08.018.
- [78] Wain RA, Tehrani H. Reconstructive outcomes of Mohs surgery compared with conventional excision: a 13-month prospective study[J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2015, 68(7): 946-952. DOI: 10.1016/j.bjps. 2015. 03.012.
- [79] Alsaif A, Hayre A, Karam M, et al. Mohs Micrographic Surgery Versus Standard Excision for Basal Cell Carcinoma in the Head and Neck: Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Cureus*, 2021, 13(11): e19981. DOI: 10.7759/cureus.19981.
- [80] Brown AC, Brindley L, Hunt W, et al. A review of the evidence for Mohs micrographic surgery. Part 2: basal cell carcinoma[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2022, 47(10): 1794-1804. DOI: 10.1111/ced.15266.
- [81] Julian CG, Bowers PW. A prospective study of Mohs' micrographic surgery in two English centres[J]. *Br J Dermatol*, 1997, 136(4):515-518.
- [82] Guinot JL, Rembielak A, Perez-Calatayud J, et al. GEC-ESTRO ACROP recommendations in skin brachytherapy[J]. *Radiother Oncol*, 2018, 126(3): 377-385. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.01.013.
- [83] Mohs FE. Micrographic surgery for the microscopically controlled excision of eyelid cancers[J]. *Arch Ophthalmol*, 1986, 104(6): 901-909. DOI: 10.1001/archophth. 1986. 01050180135046.
- [84] Kuiper EM, van den Berge BA, Spoo JR, et al. Low recurrence rate of head and neck basal cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery: a retrospective study of 1021 cases[J]. *Clin Otolaryngol*, 2018, 43(5): 1321-1327. DOI: 10.1111/coa.13176.
- [85] 杨镛宁, 吴冬梅, 戴耕武, 等. Mohs 显微描记手术治疗头面部皮肤恶性肿瘤[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(18): 70-73. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.18.014.
- [86] Breuninger H, Schaumburg-Lever G. Control of excisional margins by conventional histopathological techniques in the treatment of skin tumours. An alternative to Mohs' technique[J]. *J Pathol*, 1988, 154(2): 167-171. DOI: 10.1002/path.1711540209.
- [87] Lawrence CM, Haniffa M, Dahl MG. Formalin-fixed tissue Mohs surgery (slow Mohs) for basal cell carcinoma: 5-year follow-up data[J]. *Br J Dermatol*, 2009, 160(3): 573-580. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.09021.x.
- [88] Wetzig T, Woitek M, Eichhorn K, et al. Surgical excision of basal cell carcinoma with complete margin control: outcome at 5-year follow-up[J]. *Dermatology*, 2010, 220(4):363-369. DOI: 10.1159/000300116.
- [89] Morris DS, Elzaridi E, Clarke L, et al. Periocular basal cell carcinoma: 5-year outcome following Slow Mohs surgery with formalin-fixed paraffin-embedded sections and delayed closure[J]. *Br J Ophthalmol*, 2009, 93(4):474-476. DOI: 10.1136/bjo.2008.141325.
- [90] Veronese F, Farinelli P, Zavattaro E, et al. Basal cell carcinoma of the head region: therapeutical results of 350 lesions treated with Mohs micrographic surgery[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012, 26(7): 838-843. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04165.x.
- [91] Thomson J, Hogan S, Leonardi-Bee J, et al. Interventions for basal cell carcinoma of the skin[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 11(11):CD003412. DOI: 10.1002/14651858. CD003412.pub3.
- [92] Mendenhall WM, Ferlito A, Takes RP, et al. Cutaneous head and neck basal and squamous cell carcinomas with perineural invasion[J]. *Oral Oncol*, 2012, 48(10):918-922. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2012.02.015.
- [93] Frakulli R, Galuppi A, Cammelli S, et al. Brachytherapy in

- non melanoma skin cancer of eyelid: a systematic review [J]. *J Contemp Brachytherapy*, 2015, 7(6): 497-502. DOI: 10.5114/jcb.2015.56465.
- [94] Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up[J]. *J Dermatol Surg Oncol*, 1989, 15(3): 315-328. DOI: 10.1111/j.1524-4725.1989.tb03166.x.
- [95] Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma[J]. *J Dermatol Surg Oncol*, 1989, 15(4): 424-431. DOI: 10.1111/j.1524-4725.1989.tb03249.x.
- [96] Wilder RB, Kittelson JM, Shimm DS. Basal cell carcinoma treated with radiation therapy[J]. *Cancer*, 1991, 68(10): 2134-2137. DOI: 10.1002/1097-0142(19911115)68:10<2134::aid-cnrcr2820681008>3.0.co;2-m.
- [97] Wilder RB, Shimm DS, Kittelson JM, et al. Recurrent basal cell carcinoma treated with radiation therapy[J]. *Arch Dermatol*, 1991, 127(11):1668-1672.
- [98] Childers BJ, Goldwyn RM, Ramos D, et al. Long-term results of irradiation for basal cell carcinoma of the skin of the nose[J]. *Plast Reconstr Surg*, 1994, 93(6): 1169-1173. DOI: 10.1097/00006534-199405000-00009.
- [99] Hernández-Machin B, Borrego L, Gil-García M, et al. Office-based radiation therapy for cutaneous carcinoma: evaluation of 710 treatments[J]. *Int J Dermatol*, 2007, 46(5):453-459. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2006.03108.x.
- [100] Avril MF, Auperin A, Margulis A, et al. Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study[J]. *Br J Cancer*, 1997, 76(1): 100-106. DOI: 10.1038/bjc.1997.343.
- [101] Silverman MK, Kopf AW, Gladstein AH, et al. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 4: X-ray therapy[J]. *J Dermatol Surg Oncol*, 1992, 18(7): 549-554. DOI: 10.1111/j.1524-4725.1992.tb03508.x.
- [102] Yang X, Ren H, Guo X, et al. Radiation-induced skin injury: pathogenesis, treatment, and management[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(22):23379-23393. DOI: 10.18632/aging.103932.
- [103] Cancer Council Australia Keratinocyte Cancer Guidelines Working Party. Clinical Practice Guidelines for Keratinocyte Cancer[EB/OL]. [2023-08-25]. https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Keratinocyte_carcinoma.
- [104] Rhodes LE, de Rie MA, Leifsdottir R, et al. Five-year follow-up of a randomized, prospective trial of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma[J]. *Arch Dermatol*, 2007, 143(9):1131-1136. DOI: 10.1001/archderm.143.9.1131.
- [105] Jansen M, Mosterd K, Arits A, et al. Five-Year Results of a Randomized Controlled Trial Comparing Effectiveness of Photodynamic Therapy, Topical Imiquimod, and Topical 5-Fluorouracil in Patients with Superficial Basal Cell Carcinoma[J]. *J Invest Dermatol*, 2018, 138(3): 527-533. DOI: 10.1016/j.jid.2017.09.033.
- [106] 杨永华, 裴晓燕, 赵伟, 等. 5-氨基酮戊酸光动力治疗基底细胞癌疗效评价[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2021, 37(6): 365-368. DOI: 10.12144/zgmfskin202106365.
- [107] Bu W, Zhang M, Zhang Q, et al. Preliminary results of comparative study for subsequent photodynamic therapy versus secondary excision after primary excision for treating basal cell carcinoma[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2017, 17: 134-137. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2016.11.003.
- [108] Zhang J, Lu Y, Zhang X, et al. Clinical efficacy of Mohs surgery combined with topical photodynamic therapy for facial basal cell carcinoma[J]. *J Cancer Res Ther*, 2020, 16(5):1051-1055. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_987_19.
- [109] Wang H, Xu Y, Shi J, et al. Photodynamic therapy in the treatment of basal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2015, 31(1):44-53. DOI: 10.1111/phpp.12148.
- [110] Cosgarea R, Susan M, Crisan M, et al. Photodynamic therapy using topical 5-aminolaevulinic acid vs. surgery for basal cell carcinoma[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013, 27(8): 980-984. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2012.04619.x.
- [111] Horn M, Wolf P, Wulf HC, et al. Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy in patients with basal cell carcinoma prone to complications and poor cosmetic outcome with conventional treatment[J]. *Br J Dermatol*, 2003, 149(6): 1242-1249. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2003.05600.x.
- [112] Christensen E, Mørk C, Skogvoll E. High and sustained efficacy after two sessions of topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for basal cell carcinoma: a prospective, clinical and histological 10-year follow-up study[J]. *Br J Dermatol*, 2012, 166(6): 1342-1348. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2012.10878.x.
- [113] Zeitouni NC, Shieh S, Oseroff AR. Laser and photodynamic therapy in the management of cutaneous malignancies[J]. *Clin Dermatol*, 2001, 19(3): 328-338. DOI: 10.1016/s0738-081x(01)00170-5.
- [114] Osiecka B, Jurczyszyn K, Ziółkowski P. The application of Levulan-based photodynamic therapy with imiquimod in the treatment of recurrent basal cell carcinoma[J]. *Med Sci Monit*, 2012, 18(2): PI5-PI9. DOI: 10.12659/msm.882449.
- [115] Mosterd K, Thissen MR, Nelemans P, et al. Fractionated 5-aminolaevulinic acid-photodynamic therapy vs. surgical excision in the treatment of nodular basal cell carcinoma: results of a randomized controlled trial[J]. *Br J Dermatol*, 2008, 159(4): 864-870. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08787.x.
- [116] Fantini F, Greco A, Del Giovane C, et al. Photodynamic therapy for basal cell carcinoma: clinical and pathological determinants of response[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011, 25(8): 896-901. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03877.x.
- [117] Vinciullo C, Elliott T, Francis D, et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolaevulinate for "difficult-to-treat" basal cell carcinoma[J]. *Br J Dermatol*, 2005, 152(4): 765-772. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06484.x.
- [118] Wang I, Bendsoe N, Klinteberg CA, et al. Photodynamic therapy vs. cryosurgery of basal cell carcinomas: results of a phase III clinical trial[J]. *Br J Dermatol*, 2001, 144(4): 832-840. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2001.04141.x.
- [119] Basset-Seguín N, Ibbotson SH, Emtestam L, et al. Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy versus cryotherapy for superficial basal cell carcinoma: a 5 year randomized trial[J]. *Eur J Dermatol*, 2008, 18(5):547-553.

- DOI: 10.1684/ejd.2008.0472.
- [120] Ortiz AE, Anderson RR, DiGiorgio C, et al. An expanded study of long-pulsed 1 064 nm Nd:YAG laser treatment of basal cell carcinoma[J]. *Lasers Surg Med*, 2018. DOI: 10.1002/lsm.22803.
- [121] Szeimies RM, Ibbotson S, Murrell DF, et al. A clinical study comparing methyl aminolevulinate photodynamic therapy and surgery in small superficial basal cell carcinoma (8-20 mm), with a 12-month follow-up[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2008, 22(11): 1302-1311. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2008.02803.x.
- [122] Zane C, Facchinetti E, Arisi M, et al. Pulsed CO₂ Laser Ablation of Superficial Basal Cell of Limbs and Trunk: A Comparative Randomized Clinical Trial With Cryotherapy and Surgical Ablation[J]. *Dermatol Surg*, 2017, 43(7): 920-927. DOI: 10.1097/DSS.0000000000001106.
- [123] Kranz S, Brunneier G, Yilmaz P, et al. Optical coherence tomography-guided Nd: YAG laser treatment and follow-up of basal cell carcinoma[J]. *Lasers Surg Med*, 2023, 55(3):257-267. DOI: 10.1002/lsm.23638.
- [124] Backman EJ, Polesie S, Berglund S, et al. Curettage vs. cryosurgery for superficial basal cell carcinoma: a prospective, randomised and controlled trial[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022, 36(10): 1758-1765. DOI: 10.1111/jdv.18209.
- [125] Barlow JO, Zalla MJ, Kyle A, et al. Treatment of basal cell carcinoma with curettage alone[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2006, 54(6):1039-1045. DOI: 10.1016/j.jaad.2006.01.041.
- [126] Chren MM, Torres JS, Stuart SE, et al. Recurrence after treatment of nonmelanoma skin cancer: a prospective cohort study[J]. *Arch Dermatol*, 2011, 147(5): 540-546. DOI: 10.1001/archdermatol.2011.109.
- [127] Julian C, Bowers PW, Pritchard C. A comparative study of the effects of disposable and Volkmann spoon curettes in the treatment of basal cell carcinoma[J]. *Br J Dermatol*, 2009, 161(6): 1407-1409. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09425.x.
- [128] Blixt E, Nelsen D, Stratman E. Recurrence rates of aggressive histologic types of basal cell carcinoma after treatment with electrodesiccation and curettage alone[J]. *Dermatol Surg*, 2013, 39(5): 719-725. DOI: 10.1111/dsu.12122.
- [129] Rodriguez-Vigil T, Vázquez-López F, Perez-Oliva N. Recurrence rates of primary basal cell carcinoma in facial risk areas treated with curettage and electrodesiccation [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2007, 56(1): 91-95. DOI: 10.1016/j.jaad.2006.07.007.
- [130] Kopf AW, Bart RS, Schrager D, et al. Curettage-electrodesiccation treatment of basal cell carcinomas[J]. *Arch Dermatol*, 1977, 113(4):439-443.
- [131] Hall VL, Leppard BJ, McGill J, et al. Treatment of basal-cell carcinoma: comparison of radiotherapy and cryotherapy [J]. *Clin Radiol*, 1986, 37(1): 33-34. DOI: 10.1016/s0009-9260(86)80161-1.
- [132] Kokoszka A, Scheinfeld N. Evidence-based review of the use of cryosurgery in treatment of basal cell carcinoma[J]. *Dermatol Surg*, 2003, 29(6):566-571.
- [133] Roozeboom MH, Arits A, Mosterd K, et al. Three-Year Follow-Up Results of Photodynamic Therapy vs. Imiquimod vs. Fluorouracil for Treatment of Superficial Basal Cell Carcinoma: A Single-Blind, Noninferiority, Randomized Controlled Trial[J]. *J Invest Dermatol*, 2016, 136(8):1568-1574. DOI: 10.1016/j.jid.2016.03.043.
- [134] Peris K, Campione E, Micantonio T, et al. Imiquimod treatment of superficial and nodular basal cell carcinoma: 12-week open-label trial[J]. *Dermatol Surg*, 2005, 31(3): 318-323. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2005.31081.
- [135] Eigentler TK, Kamin A, Weide BM, et al. A phase III , randomized, open label study to evaluate the safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied thrice weekly for 8 and 12 weeks in the treatment of low-risk nodular basal cell carcinoma[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2007, 57(4): 616-621. DOI: 10.1016/j.jaad.2007.05.022.
- [136] Gollnick H, Barona CG, Frank RG, et al. Recurrence rate of superficial basal cell carcinoma following treatment with imiquimod 5% cream: conclusion of a 5-year long-term follow-up study in Europe[J]. *Eur J Dermatol*, 2008, 18(6): 677-682. DOI: 10.1684/ejd.2008.0519.
- [137] Quirk C, Gebauer K, De'Ambrosio B, et al. Sustained clearance of superficial basal cell carcinomas treated with imiquimod cream 5%: results of a prospective 5-year study[J]. *Cutis*, 2010, 85(6):318-324.
- [138] Collier NJ, Haylett AK, Wong TH, et al. Photodynamic therapy for basal cell carcinoma[J]. *British Journal of Dermatology*, 2018, 179(6): e237. DOI: 10.1111/bjd.17282.
- [139] Brenner S, Wolf R, Dascalu DI. Topical tretinoin treatment in basal cell carcinoma[J]. *J Dermatol Surg Oncol*, 1993, 19(3):264-266. DOI: 10.1111/j.1524-4725.1993.tb00346.x.
- [140] Peris K, Fargnoli MC, Chimenti S. Preliminary observations on the use of topical tazarotene to treat basal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(23): 1767-1768. DOI: 10.1056/NEJM199912023412312.
- [141] Duvic M, Ni X, Talpur R, et al. Tazarotene-induced gene 3 is suppressed in basal cell carcinomas and reversed in vivo by tazarotene application[J]. *J Invest Dermatol*, 2003, 121(4):902-909. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2003.12488.x.
- [142] Ng JM, Curran T. The Hedgehog's tale: developing strategies for targeting cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(7):493-501. DOI: 10.1038/nrc3079.
- [143] Peris K, Fargnoli MC, Garbe C, et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 118:10-34. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.06.003.
- [144] Hahn H, Wicking C, Zaphiropoulos PG, et al. Mutations of the human homolog of Drosophila patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome[J]. *Cell*, 1996, 85(6): 841-851. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81268-4.
- [145] Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(23): 2171-2179. DOI: 10.1056/NEJMoa1113713.
- [146] Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguín N, et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 332. DOI: 10.1186/s12885-017-3286-5.
- [147] Basset-Séguin N, Hauschild A, Kunstfeld R, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 86: 334-348. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.08.022.

- [148] Lear JT, Migden MR, Lewis KD, et al. Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: 30-month analysis of the randomized phase 2 BOLT study[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018, 32(3):372-381. DOI: 10.1111/jdv.14542.
- [149] Dummer R, Guminski A, Gutzmer R, et al. Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma: 42-month analysis of the phase II randomized, double-blind BOLT study[J]. *Br J Dermatol*, 2020, 182(6):1369-1378. DOI: 10.1111/bjd.18552.
- [150] Bertrand N, Guerreschi P, Basset-Seguín N, et al. Vismodegib in neoadjuvant treatment of locally advanced basal cell carcinoma: first results of a multicenter, open-label, phase 2 trial (VISMONEO study): Neoadjuvant Vismodegib in Locally Advanced Basal Cell Carcinoma[J]. *EClinicalMedicine*, 2021, 35: 100844. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100844.
- [151] Ally MS, Aasi S, Wysong A, et al. An investigator-initiated open-label clinical trial of vismodegib as a neoadjuvant to surgery for high-risk basal cell carcinoma[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2014, 71(5): 904-911. e1. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.05.020.
- [152] Herms F, Baroudjian B, Delyon J, et al. Sonidegib in the Treatment of Locally Advanced Basal Cell Carcinoma: a Retrospective Study[J]. *Acta Derm Venereol*, 2022, 102: adv00740. DOI: 10.2340/actadv.v102.1995.
- [153] Villani A, Fabbrocini G, Costa C, et al. Sonidegib with and Without Adjunctive Treatment for Locally Advanced Basal Cell Carcinomas[J]. *Oncologist*, 2022, 27(6): e533. DOI: 10.1093/oncolo/oyac063.
- [154] Velleman J, Kaarela O, Vranckx JJ. Treatment of basal cell carcinoma with vismodegib: future or present? [J]. *Acta Chir Belg*, 2021, 121(3):198-203. DOI: 10.1080/00015458.2019.1658943.
- [155] Demirci H, Worden F, Nelson CC, et al. Efficacy of Vismodegib (Erivedge) for Basal Cell Carcinoma Involving the Orbit and Periocular Area[J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2015, 31(6): 463-466. DOI: 10.1097/IOP.0000000000000388.
- [156] Bayers S, Kapp DL, Beer KR, et al. Treatment of margin positive basal cell carcinoma with vismodegib: case report and consideration of treatment options and their implications[J]. *J Drugs Dermatol*, 2013, 12(10 Suppl): s147-s150.
- [157] Dummer R, Liu L, Squitieri N, et al. Expression of Glioma-associated oncogene homolog 1 as biomarker with sonidegib in advanced basal cell carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2020, 11(37): 3473-3483. DOI: 10.18632/oncotarget.27735.
- [158] 国家卫生健康委办公厅. 国家卫生健康委办公厅关于印发新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2022年版)的通知[EB/OL]. [2023-07-10]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7659/202212/8df034c9afb44a9d95cd986d4e12fbd8.shtml>.
- [159] Rodon J, Tawbi HA, Thomas AL, et al. A phase I , multicenter, open-label, first-in-human, dose-escalation study of the oral smoothened inhibitor Sonidegib (LDE225) in patients with advanced solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(7):1900-1909. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1710.
- [160] Chang A, Tran DC, Cannon J, et al. Pembrolizumab for advanced basal cell carcinoma: an investigator-initiated, proof-of-concept study[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 80(2):564-566. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.08.017.
- [161] Dummer R, Ascierto PA, Basset-Seguín N, et al. Sonidegib and vismodegib in the treatment of patients with locally advanced basal cell carcinoma: a joint expert opinion[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020, 34(9): 1944-1956. DOI: 10.1111/jdv.16230.
- [162] Woltsche N, Pichler N, Wolf I, et al. Managing adverse effects by dose reduction during routine treatment of locally advanced basal cell carcinoma with the hedgehog inhibitor vismodegib: a single centre experience[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019, 33(4): e144-e145. DOI: 10.1111/jdv.15367.
- [163] Villani A, Fabbrocini G, Costa C, et al. Expert opinion on sonidegib efficacy, safety and tolerability[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2021, 20(8):877-882. DOI: 10.1080/14740338.2021.1921734.
- [164] Katoh M. Genomic testing, tumor microenvironment and targeted therapy of Hedgehog-related human cancers[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133(8): 953-970. DOI: 10.1042/CS20180845.
- [165] Cohen PR, Kato S, Goodman AM, et al. Appearance of New Cutaneous Superficial Basal Cell Carcinomas during Successful Nivolumab Treatment of Refractory Metastatic Disease: Implications for Immunotherapy in Early Versus Late Disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(8): 1663. DOI: 10.3390/ijms18081663.
- [166] Lipson EJ, Lilo MT, Ogurtsova A, et al. Basal cell carcinoma: PD-L1/PD-1 checkpoint expression and tumor regression after PD-1 blockade[J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5:23. DOI: 10.1186/s40425-017-0228-3.
- [167] Sabbatino F, Marra A, Liguori L, et al. Resistance to anti-PD-1-based immunotherapy in basal cell carcinoma: a case report and review of the literature[J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 126. DOI: 10.1186/s40425-018-0439-2.
- [168] Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K, et al. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(6):848-857. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00126-1.
- [169] Guthrie TH Jr, McElveen LJ, Porubsky ES, et al. Cisplatin and doxorubicin. An effective chemotherapy combination in the treatment of advanced basal cell and squamous carcinoma of the skin[J]. *Cancer*, 1985, 55(8):1629-1632. DOI: 10.1002/1097-0142(19850415)55:8<1629::aid-cnrcr2820550802>3.0.co;2-i.
- [170] Guthrie TH Jr, Porubsky ES, Luxenberg MN, et al. Cisplatin-based chemotherapy in advanced basal and squamous cell carcinomas of the skin: results in 28 patients including 13 patients receiving multimodality therapy[J]. *J Clin Oncol*, 1990, 8(2): 342-346. DOI: 10.1200/JCO.1990.8.2.342.
- [171] Carneiro BA, Watkin WG, Mehta UK, et al. Metastatic basal cell carcinoma: complete response to chemotherapy and associated pure red cell aplasia[J]. *Cancer Invest*, 2006, 24(4):396-400. DOI: 10.1080/07357900600705474.
- [172] Jefford M, Kiffer JD, Somers G, et al. Metastatic basal cell carcinoma: rapid symptomatic response to cisplatin and

- paclitaxel[J]. ANZ J Surg, 2004, 74(8): 704-705. DOI: 10.1111/j.1445-1433.2004.03130.x.
- [173] Moeholt K, Aagaard H, Pfeiffer P, et al. Platinum-based cytotoxic therapy in basal cell carcinoma--a review of the literature[J]. Acta Oncol, 1996, 35(6): 677-682. DOI: 10.3109/02841869609083998.
- [174] Pfeiffer P, Hansen O, Rose C. Systemic cytotoxic therapy of basal cell carcinoma. A review of the literature[J]. Eur J Cancer, 1990, 26(1):73-77. DOI: 10.1016/0277-5379(90)90262-r.
- [175] Ganti AK, Kessinger A. Systemic therapy for disseminated basal cell carcinoma: an uncommon manifestation of a common cancer[J]. Cancer Treat Rev, 2011, 37(6): 440-443. DOI: 10.1016/j.ctrv.2010.12.002.
- [176] Wysong A, Aasi SZ, Tang JY. Update on metastatic basal cell carcinoma: a summary of published cases from 1981 through 2011[J]. JAMA Dermatol, 2013, 149(5):615-616. DOI: 10.1001/jamadermatol.2013.3064.
- [177] Kim J, Tang JY, Gong R, et al. Itraconazole, a commonly used antifungal that inhibits Hedgehog pathway activity and cancer growth[J]. Cancer Cell, 2010, 17(4):388-399. DOI: 10.1016/j.ccr.2010.02.027.
- [178] Kim DJ, Kim J, Spaunhurst K, et al. Open-label, exploratory phase II trial of oral itraconazole for the treatment of basal cell carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(8):745-751. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.9525.
- [179] Peck GL, DiGiovanna JJ, Sarnoff DS, et al. Treatment and prevention of basal cell carcinoma with oral isotretinoin [J]. J Am Acad Dermatol, 1988, 19(1 Pt 2):176-185. DOI: 10.1016/s0190-9622(88)70162-0.
- [180] Hughes BR, Marks R, Pearse AD, et al. Clinical response and tissue effects of etretinate treatment of patients with solar keratoses and basal cell carcinoma[J]. J Am Acad Dermatol, 1988, 18(3): 522-529. DOI: 10.1016/s0190-9622(88)70075-4.
- [181] Wehner MR, Linos E, Parvataneni R, et al. Timing of subsequent new tumors in patients who present with basal cell carcinoma or cutaneous squamous cell carcinoma[J]. JAMA Dermatol, 2015, 151(4): 382-388. DOI: 10.1001/jamadermatol.2014.3307.
- [182] van Egmond S, Wakkee M, Droger M, et al. Needs and preferences of patients regarding basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma care: a qualitative focus group study[J]. Br J Dermatol, 2019, 180(1):122-129. DOI: 10.1111/bjd.16900.
- [183] Armstrong L, Magnusson MR, Guppy M. Risk factors for recurrence of facial basal cell carcinoma after surgical excision: a follow-up analysis[J]. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2017, 70(12): 1738-1745. DOI: 10.1016/j.bjps.2017.04.006.
- [184] Flohil SC, Koljenović S, de Haas ER, et al. Cumulative risks and rates of subsequent basal cell carcinomas in the Netherlands[J]. Br J Dermatol, 2011, 165(4): 874-881. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10488.x.
- [185] Widaatalla Y, Wolswijk T, Adan F, et al. The application of artificial intelligence in the detection of basal cell carcinoma: a systematic review[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2023, 37(6): 1160-1167. DOI: 10.1111/jdv.18963.

· 文献速览 ·

阴道微生物组与反复流产的关系

Mori R, Hayakawa T, Hirayama M, et al. Cervicovaginal microbiome in patients with recurrent pregnancy loss[J]. Reprod Immunol, 2023, 157:103944. DOI: 10.1016/j.jri.2023.103944.

反复流产是指女性与同一性伴侣发生连续两次或两次以上的自然流产。阴道微生物组是指阴道中存在的微生物群落,包括细菌、真菌和病毒等。过去的研究表明,阴道微生物组的不平衡可能与妊娠并发症和不良妊娠结局有关。因此,了解反复流产患者的阴道微生物组特征对于揭示其病因和寻找潜在治疗方法具有重要意义。

该研究旨在分析反复流产患者和健康对照组的阴道微生物组差异。该研究选择反复流产患者和健康对照组作为研究对象,采集阴道和宫颈样本,并进行DNA提取和纯化、16S rRNA 基因测序,比较患者和对照组之间的细菌分布、阴道和宫颈微生物组之间的相关性、月经周期不同时期的宫颈细菌群落分布情况、绒毛膜羊膜炎或妊娠期出血的发生率差异。

研究发现,子宫内膜中的解脲支原体种类的增加提高了整倍体核型流产的风险。与对照组相比,反复流产患者的宫颈中戴尔福特菌和未知细菌的比例更高,合并绒毛膜

羊膜炎患者的宫颈中链球菌、微杆菌、戴尔福特菌、厌氧芽孢杆菌和叶绿体的比例更高。流产患者的宫颈中表皮杆菌和厌氧芽孢杆菌的比例高于分娩患者,该两种细菌比例较高的患者流产率显著高于缺乏该两种细菌的患者。在反复流产患者的宫颈和阴道中存在相似的微生物组成。与阴道相比,宫颈中的黄色杆菌科和微杆菌属的比例更高。在月经期、卵泡期、排卵期和黄体期,宫颈细菌的分布有所差异,黄体期乳杆菌比例显著高于月经期,卵泡期的链球菌、葡萄球菌、棒状杆菌、厌氧球菌、未知细菌明显低于月经期。在反复流产患者中,宫颈微生物组的细菌分布与临床合并症(如合并绒毛膜羊膜炎或妊娠期出血)有关,反复流产患者患有绒毛膜羊膜炎或妊娠期出血的比例更高。

综上,阴道和宫颈微生物组中存在一些特定的细菌群落与反复流产有关,这些发现有助于深入理解反复流产的病因,并为未来的临床诊断和治疗提供新的思路。

(编译:郭亮生、李文慧 苏州大学附属第二医院妇产科)