

基底细胞癌诊断及治疗研究进展*

张艳 综述, 范星[△]审校

230032 合肥, 安徽医科大学第一附属医院 皮肤科(张艳、范星); 230022 合肥, 安徽医科大学 皮肤病研究所(张艳、范星)

[摘要] 基底细胞癌(basal cell carcinoma, BCC)是来自基底细胞层的恶性肿瘤,它与紫外线照射有着密切的关系,因此颜面部为 BCC 的好发部位。组织病理学检查是诊断 BCC 的金标准。BCC 早期病变根据临床特点很容易被误诊,近年来随着皮肤影像学技术的发展,非侵入性诊断工具,如皮肤镜、反射式共聚焦显微镜、高频超声等的应用,让更多的早期 BCC 被发现,从而减少了良性皮肤病变的活检次数。治疗方案的选择主要依据肿瘤的组织病理学类型、大小、部位以及浸润程度所决定,手术切除为目前最主要的治疗手段,除此之外,化疗、药物、光动力、放疗、电灼术、冷冻、激光消融及联合治疗也是较常用的方法。

[关键词] 基底细胞癌; 诊断方法; 治疗

[中图分类号] R739.5 **[文献标志码]** A **doi:**10.3969/j.issn.1674-0904.2020.12.006

引文格式: Zhang Y, Fan X. Research progress in diagnosis and treatment of basal cell carcinoma[J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(12): 943-948. [张艳, 范星. 基底细胞癌诊断及治疗研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(12): 943-948.]

Research Progress in Diagnosis and Treatment of Basal Cell Carcinoma

Zhang Yan, Fan Xing

Department of Dermatology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230032, Anhui, China (Zhang Yan, Fan Xing); Institute of Dermatology, Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui, China (Zhang Yan, Fan Xing)

Corresponding author: Fan Xing, E-mail: ms_fanxing@163.com

This study was supported by grants from State Key Laboratory of Cognitive Intelligence (COGOSC-20190001).

[Abstract] Basal cell carcinoma (BCC) is a malignant tumor from the basal cell layer, which is closely related to ultraviolet irradiation. Therefore, face is a common site of BCC. The clinical characteristics of early BCC are easily misdiagnosed. The diagnosis of BCC is mainly based on histopathology. Fortunately, with the development of skin imaging technology, BCC can be more early discovered by non-invasive diagnostic tools, such as dermoscopy, reflectance confocal microscopy, high frequency ultrasound and so on, thus reducing the number of biopsies of benign skin lesions. The choice of treatment is mainly determined by the histopathological type, size, location and degree of invasion of the tumor. Surgical resection is the most important treatment at present. In addition, chemotherapy, medication, photodynamic therapy, radiotherapy, electrocautery, liquid nitrogen freezing, laser ablation and combined therapy are also commonly used.

[Key words] Basal cell carcinoma; Diagnostic technique; Treatment

基底细胞癌(basal cell carcinoma, BCC)又称基底

细胞上皮瘤,常发生在表皮的最下层(基底细胞层),是世界上最常见的皮肤肿瘤(占 70%~80%)^[1]。BCC 的发病率通常男性高于女性,老年多于儿童,浅色人种高于深色人种^[2]。紫外线照射是 BCC 的主要危险因素^[3],因此颜面部为 BCC 的好发部位,偶见身体其他部位。皮肤活检是诊断 BCC 的金标准,随着

[收稿日期] 2019-10-15 **[修回日期]** 2019-12-25

[基金项目] * 认知智能国家重点实验室(科大讯飞)开放研究基金(编号:COGOSC-20190001)

[通讯作者] [△]范星, E-mail: ms_fanxing@163.com

皮肤影像技术的不断发展,皮肤镜及反射式共聚焦显微镜(reflectance confocal microscopy, RCM)的应用使得 BBC 活检的准确性不断提高。BCC 临床表现多样,起病时无自觉症状,常生长缓慢,很少转移,预后往往良好。手术切除是 BCC 的首选治疗方法,对于浅表 BCC,也可以考虑非手术治疗,如光动力或局部药物治疗,对于晚期或转移性 BCC,可考虑放射治疗或全身治疗^[4]。由于 BCC 好发于颜面部,严重影响患者的容貌,因此早期发现,选择合适的临床治疗方式是非常重要的。现对 BCC 的诊断方法及治疗手段等方面研究进展予以综述。

1 发病机制

BCC 发病机制比较复杂,目前认为 Hh(Hedgehog)信号通路的激活起着主要的作用^[5-6]。Hh 信号通路是一个控制胚胎发育信号转导的经典途径,控制着细胞的生长与增殖,在皮肤中起着维持干细胞数量、调节毛囊和皮脂腺发育的作用^[7-8]。Hh 信号传递受到靶细胞膜上受体 PTCH(patchd)和跨膜蛋白 SMO(smoothened)的控制。在成体细胞中,Hh 通路大部分被关闭,其异常激活与包括 BCC 在内的多种肿瘤密切相关^[9]。在正常情况下,膜受体 PTCH1 对 SMO 具有抑制作用,一旦配体 SHH(sonic hedgehog)与膜受体 PTCH1 结合,形成 PTCH1-SHH 复合物,释放 Hh 通路信号转导因子 SMO,解除胞质中的融合抑制蛋白 SuFu(suppressor of fused)对 Gli 蛋白的抑制,Gli1、Gli2 和 Gli3 转录因子进入细胞核,激活细胞生长和增殖的靶基因,最终导致 BCC 的发生。维妥昔单抗(vismodegib)和索尼吉布单抗(sonidegib)能够特异性抑制 SMO,现已经用于 BCC 的免疫治疗并取得良好的效果^[10]。另外紫外线照射在 BCC 发生发展中也起着重要作用,长波紫外线参与光致癌作用,中波紫外线诱导 DNA 损伤,引起结构 DNA 变化从而导致 BCC 的发生^[5]。

2 诊断

2.1 组织活检

在皮肤科相关疾病中组织活检仍然是诊断肿瘤的金标准,一项数据研究显示皮肤科医生进行的活检中,恶性肿瘤的比例很高(约占 44.5%),其中 BBC 的检出率是最高的(约占 22.7%)^[11]。在显微镜下 BBC 的特点为:1)瘤细胞团位于真皮内与表皮相连;2)瘤细胞的细胞核大而细长,细胞质不明显,苍白或轻微嗜酸性,周边细胞呈栅栏状排列,境界清

楚;3)瘤细胞团周围结缔组织增生,围绕瘤团排列成平行束状,其中有许多幼稚成纤维细胞,并可见黏蛋白变性^[12]。由于黏蛋白在标本固定与脱水过程中发生收缩,因而瘤细胞团块周围出现裂隙,这有助于与其他肿瘤相鉴别。另外,组织活检不仅能诊断 BBC,并且能够依据病理学表现将 BBC 进行分类,对治疗方案的确定具有较高的指导意义。目前应用较多的组织活检技术有刮除术和穿刺活检术。表浅型 BBC 适合通过刮除术来确定肿瘤的范围。刮取活检的优势在于手术时间短,成本低和出血量少,更重要的是可以增大样本采集面积从而减少取样误差,但是刮除术可能会在病变周围产生损伤性红斑,使得病灶边缘模糊不清,为后期治疗带来不便^[13]。穿刺活检术在避免这些缺陷的同时在定义组织病理学模式方面更具优势,因此如浸润型、硬皮病样型和微结节型等位置比较深的 BBC 更适合通过穿刺活检来确定肿瘤的生长模式并指导临床治疗^[13]。

2.2 皮肤镜

皮肤镜又称皮表透光显微镜,是一种非侵入性的诊断技术,通过观察皮肤表皮至真皮浅层肉眼看不到的颜色和结构来提高对色素和非色素皮肤病变的临床诊断能力,尤其是病变的早期。皮肤镜检查提高了 BCC 诊断的准确性,有助于将 BCC 与其他肿瘤及炎症性疾病区分开来^[14]。经典 BCC 皮肤镜诊断标准为:分支状血管、蓝灰色卵圆形巢、多发性蓝灰色小球、枫叶状区域、轮辐样结构、浅表糜烂及溃疡^[15]。此外皮肤镜不仅可以诊断 BBC,还对 BBC 组织病理学分型具有一定的提示作用。

结节型 BCC(nodular BCC, nBBC)是 BBC 最常见的亚型,占 BCC 的 60%。通常表现为隆起的半透明、棕色、黑色及蓝黑色丘疹或结节,伴有毛细血管扩张,可出现溃疡^[16]。大多数学者认为,判断结节型 BCC 最典型的皮肤镜征象为分支状血管、蓝灰色卵圆形巢和面积溃疡^[15,17]。

表浅性 BCC(superficial BCC, sBCC)多见于躯干部,少见于头颈部,皮损表现为一个或数个红色鳞屑性薄斑块,很容易被忽视或被误认为湿疹、银屑病、癣、光化性角化病或鲍恩病等^[18]。sBCC 可分为无色型型和色素型两种,其中无色型 sBCC 最常见的皮肤镜诊断标准是细小或分支毛细血管扩张、表浅性糜烂和亮白色区域,对于色素性 sBCC,皮肤镜特征包括枫叶状区域和辐轮样结构^[19]。

浸润性 BCC(infiltrating BCC, iBCC)具有高度的侵袭性,通常在日光照射的区域表现为凹陷的疤

痕,也表现为边界不清的红色斑块状色素沉着。iBCC 诊断困难,如果不能及时治疗,肿瘤将会进展并侵袭皮下组织,肌肉甚至骨骼。在皮肤镜下观察到 iBCC 中的血管通常为分枝状,较结节型 BBC 更细、更分散,分支更少^[20-22]。BCC 浸润生长的另一个典型标志是所谓的“星状模式”,该术语用于描述病变周围的放射状血管和放射状白线^[23]。

2.3 RCM

RCM 又称皮肤 CT,能够提供皮肤组织的三维影像及亚细胞结构图像,扫描深度可达 300 μm (真皮层),具有无创、实时及动态等特点。越来越多的研究发现 RCM 成像能显著提高皮肤科疾病诊断的准确率和早期发现皮肤肿瘤^[24-27]。经典 BCC 皮肤 CT 诊断标准:1)表皮层细胞排列紊乱失去正常的蜂窝样结构;2)真皮层交界处出现圆形或椭圆形形成岛状结构的肿瘤细胞(肿瘤岛),肿瘤细胞巢周围有明显的低折光区域,形成与病理一致的裂隙;3)真皮浅层可见拉长的单一形态细胞核沿着同一方向轴极化,常表现为结节状、轮辐状、条索状或栅栏状排列,血管扭曲扩张充血;4)肿瘤间质可见明显的炎症细胞浸润,基底层出现明亮的树突状细胞结构^[28]。皮肤 CT 诊断 BCC 的敏感性为 100%,特异性为 75%^[29]。因此常用于 BCC 的早期筛查及术后随访^[30]。一项最新的研究表明在维妥昔单抗(vismodegib)治疗随访期间,RCM 对残余 BBC 诊断的敏感性高于皮肤镜和临床检查^[31]。

2.4 高频超声

高频超声是指探头频率大于 10 MHz 的超声,频率越高其分辨率越高但穿透深度越浅,20 ~ 25 MHz 的超声波可以提供表皮和真皮的结构,而 50 ~ 100 MHz 的超声波只能观察到表皮层的结构。超声成像能快速、实时、准确地识别表皮、真皮及皮下组织,测量肿瘤各轴的直径、病灶内及邻近区域的血流量,以及是否存在深部累及,包括皮下无法触及的卫星灶,因此高频超声已经广泛应用于皮肤美容术后评估、肿瘤的诊断及边界确定等方面^[32-36]。高频超声对 BBC 组织病理学分型也具有一定的提示作用:sBCC 表现为边缘清楚的细长低回声结构;nBBC 多为边缘清晰的圆形或椭圆形低回声不均质结构。硬皮病样 BCC 呈边缘模糊、形态不规则、并穿透真皮层的低回声区^[34]。近年来高频超声越来越多地运用于 BBC 的治疗随访监测方面,利用高频超声实时监测肿瘤边缘变化,从而判断肿瘤的生长情况,使用这种方法不但可以减少组织病理学确认手术切缘的

时间,也可以避免不必要的手术^[37]。

2.5 其他

其他无创性检查方法还包括光学相干断层扫描^[38]、红外光谱^[39],其临床应用相对较少。随着皮肤影像学技术的不断发展,其分辨率、深度及可视面积不断提高。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、边界等情况,影像学技术的应用,使手术过程能够有的放矢。皮肤影像技术的联合使用成为新的发展趋势。例如 RCM 成像与皮肤镜联合应用提高了皮肤癌诊断的准确性,减少了良性皮肤病变的活检次数^[40],皮肤镜联合高频超声能更加准确地标记肿瘤的境界^[41]。

3 治疗

3.1 手术治疗

对于 BCC 的治疗,手术切除是一种非常有效的治疗方法,术后 5 年的复发率从 2% 到 8% 不等^[42]。手术方式包括标准手术和 Mohs 显微外科手术(mohs micrographic surgery, MMS)。

标准手术即传统的手术切除,目的是在严格遵循手术的禁忌症及适应症基础上尽可能地将原发病灶完全切除。因此,标准的 BCC 切除,除了切除可见肿瘤边界的周缘之外,还需切除一定宽度范围内临床上未受累的皮肤组织。BCC 手术切除范围要根据肿瘤的风险情况而决定,目前指南建议:低风险 BBC 的外周边界范围为 2 ~ 5 mm,高风险 BBC 的外周边界范围为 5 ~ 15 mm^[4,43]。

MMS 是一种将皮肤外科手术技术与冰冻切片检测方法相结合的术式,做到完整切除肿瘤组织的同时最大程度地保留正常组织,是目前国际公认 BBC 的首选切除方法。在一项前瞻性随机试验中,比较 BBC 在标准手术及 MMS 切除后 10 年的累积复发率,结果显示原发性 BCC 在标准手术切除后复发率为 12.2%,在 MMS 切除后为 4.4%;对于复发性 BCC,标准手术及 MMS 切除后 10 年的累积复发率分别为 13.5% 和 3.9%,该研究认为与传统手术相比,MMS 是治疗高风险 BCC 最为有效的方法,并且可以降低术后长期复发率^[44]。基于 MMS 能最大程度保留正常皮肤组织和治愈率极高的特点,其对于局部复发或风险较高的原发性 BBC,以及面部敏感部位(眼周区域)的 BCC 极为适用。

3.2 放疗

目前放射治疗分为远距放射疗法和近距放射疗

法,在选择时应充分考虑肿瘤的大小、位置、浸润深度^[45]。放射治疗较手术治疗的优势在于最大化地杀灭肿瘤细胞的同时保护周围正常组织的形态与功能、无手术疤痕、治疗面积大等,但放射治疗会引发放射性皮炎、色素沉着和毛细血管扩张等^[46],因此在选择放射治疗时应注意副作用的预防和管理^[47]。最近一项关于原发性 BCC 的系统回顾和 Meta 分析研究,分析并比较了 40 个随机试验和 5 个随访的非随机实验,结果显示放疗后的复发率约为 3.5%,与手术(3.8%)和 Mohs 手术(3.8%)相比完全相当^[48]。因此对于晚期、侵袭性较强、无法手术及位于内眦、下眼睑或鼻部的 BCC 患者,放疗是一种替代手术治疗的方法^[4]。

3.3 药物

5% 氟尿嘧啶(5-FU)软膏和 5% 咪喹莫特软膏是局部治疗低风险的浅表型 BCC 的常用药。咪喹莫特属于咪喹啉类化合物,是一种免疫调节剂,具有抗病毒和抗肿瘤作用;5-FU 是氟嘧啶类抗代谢物,可以与胸苷酸合酶结合并抑制其活动,从而减少 DNA 的合成和细胞增殖,导致细胞死亡。最近的一项随机对照试验比较了 5% 氟尿嘧啶、5% 咪喹莫特乳膏和光动力分别治疗 sBCC 5 年后的无瘤生存率,结果光动力为 62.7%,5% 氟尿嘧啶为 70.0%,咪喹莫特为 80.5%,证实 5% 咪喹莫特在治疗原发性 sBCC 时优于光动力,5% 氟尿嘧啶治疗原发性 sBCC 疗效不差于光动力^[49]。因此对于低风险浅表型 BCC 患者,咪喹莫特不失为一种好的选择。

在全身用药方面,维妥昔单抗(vismodegib)和索尼吉布单抗(sonidegib)是美国食品和药物监督管理局批准的一种治疗 BCC 的新型药物,能够特异性抑制 SMO 致癌蛋白,阻止 Hh 信号通路的表达,从而抑制 BCC 发展,适用于不能通过手术或放疗治疗的侵袭性和转移性 BCC 患者,推荐口服剂量为维妥昔单抗 150 mg/d,索尼吉布单抗 200 mg/d^[10]。在使用 Hh 抑制剂的治疗过程中,会出现肌肉痉挛、味觉改变、脱发、疲劳和体重减轻等不良反应,临床中应注意预防和管理^[50]。

3.4 光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)

PDT 是利用光敏药物和激光活化治疗肿瘤疾病的一种新方法,将选择性聚集在肿瘤组织的光敏药物氨基乙氧丙酸或其甲酯(5-氨基-4-氧戊酸甲酯, MAL)涂在患处,然后用特定波长的红光照射肿瘤部位引发光化学反应从而杀伤肿瘤细胞。PDT 适用于浅表型 BCC、薄结节型(肿瘤厚度不超过 2 mm)

BCC^[51]。一项研究显示 PDT 与手术治疗 BCC 效果相当,然而与手术相比,PDT 术后美容效果更佳^[52],因此对于那些有手术禁忌和美容要求比较高的患者,可选用光动力进行治疗。

3.5 其他

除了上述治疗方法之外,还有放疗、电灼术、冷冻疗法和激光消融等方法^[53]。电灼术、冷冻疗法和激光消融适用于小的、低风险的非面部 BCC 和多发性小 BCC 的治疗^[4]。考虑到 BCC 多发生在面部,患者对美观的追求较高,因此联合治疗方案的制定是近年来研究的热点,目前较为常用的有外科手术联合药物或放射线治疗、光动力或(和)外科手术联合咪喹莫特软膏、光动力联合高频电灼等。

4 总结

BCC 是最常见的皮肤肿瘤,发病率高于所有其他恶性肿瘤的总和,尽管死亡率低,但其多发性、经常复发的特点给患者造成了严重的困扰。皮肤影像技术的发展为 BCC 早期发现、早期诊断、肿瘤边界的确定和治疗后的随访观察带来了福音。BCC 治疗方法多样,目前手术治疗占主导地位,对于浅表低风险的 BCC 患者,可考虑局部治疗(5% 咪喹莫特、5% 氟尿嘧啶)和破坏性治疗(电灼、冷冻、激光消融)。光动力疗法是治疗浅表性 BCC 和薄结节性 BCC 的有效方法。Hh 抑制剂(vismodegib 或 sonidegib)可提供给局部晚期和转移性 BCC 患者。对于颜面部 BCC,放射治疗是一种有效替代手术的治疗方法,尤其是对于老年病患。任何肿瘤的良好预后都与早期的发现分不开,BCC 也不例外,早期选择合适的方法进行诊断,之后制定个体化的治疗方案,在治愈 BCC 的同时最大限度地满足患者的美观需求是今后努力的方向。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论

文授权书等协议。

【参考文献】

- [1] Correia de Sá TR, Silva R, Lopes JM. Basal cell carcinoma of the skin (part 1): Epidemiology, pathology and genetic syndromes [J]. *Future Oncol*, 2015, 11(22):3011-3021.
- [2] Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer [J]. *Br J Dermatol*, 2012, 166(5):1069-1080.
- [3] 唐洪波, 梁俊琴. 紫外线致非黑色素瘤皮肤癌的作用机制研究进展 [J]. *肿瘤预防与治疗*, 2019, 32(10):940-944.
- [4] 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.
- [5] Basset-Seguín N, Sharpe HJ, de Sauvage FJ. Efficacy of hedgehog pathway inhibitors in basal cell carcinoma [J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(3):633-641.
- [6] Wong SY, Dlugosz AA. Basal cell carcinoma, hedgehog signaling, and targeted therapeutics: The long and winding road [J]. *J Invest Dermatol*, 2014, 134(e1):E18-22.
- [7] Iwasaki JK, Srivastava D, Moy RL, *et al.* The molecular genetics underlying basal cell carcinoma pathogenesis and links to targeted therapeutics [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2012, 66(5):e167-178.
- [8] Gutzmer R, Solomon JA. Hedgehog pathway Inhibition for the treatment of basal cell carcinoma [J]. *Target Oncol*, 2019, 14(3):253-267.
- [9] Daya-Grosjean L, Couvé-Privat S. Sonic hedgehog signaling in basal cell carcinomas [J]. *Cancer Lett*, 2005, 225(2):181-192.
- [10] Wahid M, Jawed A, Mandal RK, *et al.* Vismodegib, firaconazole and sonidegib as hedgehog pathway inhibitors and their relative competencies in the treatment of basal cell carcinomas [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 98:235-241.
- [11] Weinstein DA, Konda S, Coldiron BM. Use of skin biopsies among dermatologists [J]. *Dermatol Surg*, 2017, 43(11):1348-1357.
- [12] Stanoszek LM, Wang GY, Harms PW. Histologic mimics of basal cell carcinoma [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2017, 141(11):1490-1502.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Wozniak-Rito A, Zalaudek I, Rudnicka L. Dermoscopy of basal cell carcinoma [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2018, 43(3):241-247.
- [16] Verduzco-Martinez AP, Quinones-Venegas R, Guevara-Gutierrez E, *et al.* Correlation of dermoscopic findings with histopathologic variants of basal cell carcinoma [J]. *Int J Dermatol*, 2013, 52(6):718-721.
- [17] Busto-Wilhelm ID, Malveyh J, Puig S. Dermoscopic criteria and basal cell carcinoma [J]. *G Ital Dermatol Venereol*, 2016, 151(6):642-648.
- [18] Scalvenzi M, Lembo S, Francia MG, *et al.* Dermoscopic patterns of superficial basal cell carcinoma [J]. *Int J Dermatol*, 2008, 47(10):1015-1018.
- [19] 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.
- [20] Longo C, Lallas A, Kyrgidis A, *et al.* Classifying distinct basal cell carcinoma subtype by means of dermoscopy and reflectance confocal microscopy [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2014, 71(4):716-724.
- [21] Russo T, Piccolo V, Lallas A, *et al.* Recent advances in dermoscopy [J]. *F1000Res*, 2016, 5:F1000.
- [22] Weber P, Tschandl P, Sinz C, *et al.* Dermoscopy of neoplastic skin lesions: Recent advances, updates, and revisions [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2018, 19(11):56.
- [23] Pyne JH, Fishburn P, Dicker A, *et al.* Infiltrating basal cell carcinoma: A stellate peri-tumor dermoscopy pattern as a clue to diagnosis [J]. *Dermatol Pract Concept*, 2015, 5(2):21-26.
- [24] Xiong YD, Ma S, Li X, *et al.* A meta-analysis of reflectance confocal microscopy for the diagnosis of malignant skin tumours [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016, 30(8):1295-1302.
- [25] Borsari S, Pampena R, Lallas A, *et al.* Clinical indications for use of reflectance confocal microscopy for skin cancer diagnosis [J]. *JAMA Dermatol*, 2016, 152(10):1093-1098.
- [26] Xiong YQ, Ma SJ, Mo Y, *et al.* Comparison of dermoscopy and reflectance confocal microscopy for the diagnosis of malignant skin tumours: A meta-analysis [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143(9):1627-1635.
- [27] Levine A, Markowitz O. Introduction to reflectance confocal microscopy and its use in clinical practice [J]. *JAAD Case Rep*, 2018, 4(10):1014-1023.
- [28] Rossi AM, Sierra H, Rajadhyaksha M, *et al.* Novel approaches to imaging basal cell carcinoma [J]. *Future Oncol*, 2015, 11(22):3039-3046.
- [29] Kadouch DJ, Leeflang MM, Elshot YS, *et al.* Diagnostic accuracy of confocal microscopy imaging vs. punch biopsy for diagnosing and subtyping basal cell carcinoma [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017, 31(10):1641-1648.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] Bezugly A. High frequency ultrasound study of skin tumors in dermatological and aesthetic practice [J]. *Med Ultrason*, 2015, 17

- (4) :541-544.
- [33] Piotrkowska-Wroblewska H, Litniewski J, Szymanska E, *et al.* Quantitative sonography of basal cell carcinoma [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2015, 41(3) :748-759.
- [34] Khlebnikova AN, Molochkov VA, Selezneva EV, *et al.* Ultrasonographic features of superficial and nodular basal cell carcinoma [J]. *Med Ultrason*, 2018, 20(4) :475-479.
- [35] Pasquali P, Freitas-Martinez A, Fortuno-Mar A. Ex vivo high-frequency ultrasound: A novel proposal for management of surgical margins in patients with non-melanoma skin cancer [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2016, 74(6) :1278-1280.
- [36] Sciolla B, Delachartre P, Cowell L, *et al.* Improved boundary segmentation of skin lesions in high-frequency 3D ultrasound [J]. *Comput Biol Med*, 2017, 87 :302-310.
- [37] Vilas-Sueiro A, Alfageme F, Salguero I, *et al.* Ex Vivo High-frequency ultrasound for assessment of basal cell carcinoma [J]. *J Ultrasound Med*, 2019, 38(2) :529-531.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] Nelson SA, Scope A, Rishpon A, *et al.* Accuracy and confidence in the clinical diagnosis of basal cell cancer using dermoscopy and reflex confocal microscopy [J]. *Int J Dermatol*, 2016, 55(12) :1351-1356.
- [41] Hayashi K, Uhara H, Okuyama R. Detection of the tumor margin of basal-cell carcinoma using dermoscopy and high-frequency ultrasound with narrow pieces of surgical tape as skin markers [J]. *Dermatol Surg*, 2014, 40(6) :704-706.
- [42] 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.
- [43] Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, *et al.* Basal cell skin cancer, version 1. 2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2016, 14(5) :574-597.
- [44] 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.
- [45] Guinot JL, Rembielak A, Perez-Calatayud J, *et al.* GEC-ESTRO ACROP recommendations in skin brachytherapy [J]. *Radiother Oncol*, 2018, 126(3) :377-385.
- [46] Veness MJ, Delishaj D, Barnes EA, *et al.* Current role of radiotherapy in non-melanoma skin cancer [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2019, 31(11) :749-758.
- [47] 郎锦义. 中国放疗三十年回顾、思考与展望 [J]. *肿瘤预防与治疗*, 2017, 30(01) :1-4 + 6.
- [48] Drucker AM, Adam GP, Rofeberg V, *et al.* Treatments of primary basal cell carcinoma of the skin: A systematic review and network meta-analysis [J]. *Ann Intern Med*, 2018, 169(7) :456-466.
- [49] Jansen MHE, Mosterd K, Aarts 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.
- [50] Lacouture ME, Dreno B, Ascierto PA, *et al.* Characterization and management of hedgehog pathway inhibitor-related adverse events in patients with advanced basal cell carcinoma [J]. *Oncologist*, 2016, 21(10) :1218-1229.
- [51] Collier NJ, Haylett AK, Wong TH, *et al.* Conventional and combination topical photodynamic therapy for basal cell carcinoma: Systematic review and meta-analysis [J]. *Br J Dermatol*, 2018, 179(6) :1277-1296.
- [52] 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.
- [53] Cameron MC, Lee E, Hibler BP, *et al.* Basal cell carcinoma: Contemporary approaches to diagnosis, treatment, and prevention [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 80(2) :321-339.