

皮肤肿瘤

全球展望

Skin Cancer
A World-Wide Perspective

主编

Reinhard Dummer · Mark R. Pittelkow

Keiji Iwatsuki · Adele Green

Nagwa M. Elwan

主译

崔 勇 项蕾红 陈 翔 马慧群

主审

张学军 张建中



人民卫生出版社

皮肤肿瘤

全球展望

主 编

Reinhard Dummer · Mark R. Pittelkow

Keiji Iwatsuki · Adele Green

Nagwa M. Elwan

主 译

崔 勇 项蕾红 陈 翔 马慧群

主 审

张学军 张建中

学术秘书

张晓艳 高 敏 尹先勇

译 者

(以姓氏笔画为序)

- | | |
|---------------------|-----------------------|
| 万学峰 (新疆医科大学第一附属医院) | 陈爱军 (重庆医科大学附属第一医院) |
| 马慧群 (西安交通大学第二医院) | 金英姬 (延边大学附属医院) |
| 王文氢 (河北医科大学第四医院) | 项蕾红 (复旦大学华山医院) |
| 王亮春 (中山大学附属第二医院) | 袁 伟 (遵义医学院附属医院) |
| 王惠平 (天津医科大学总医院) | 晋红中 (北京协和医院) |
| 木其日 (内蒙古自治区人民医院) | 夏建新 (吉林大学第三医院) |
| 尹先勇 (安徽医科大学第一附属医院) | 顾 华 (昆明医学院第一附属医院) |
| 邓云华 (华中科技大学附属同济医院) | 徐云升 (温州医学院附属第一医院) |
| 朴永君 (大连医科大学第一医院) | 高 敏 (安徽医科大学第一附属医院) |
| 肖 嵘 (中南大学湘雅二医院) | 曹存巍 (广西医科大学第一附属医院) |
| 沈 柱 (第三军医大学西南医院) | 崔 勇 (安徽医科大学第一附属医院) |
| 张晓艳 (中日友好医院) | 康晓静 (新疆维吾尔自治区人民医院) |
| 张丽萍 (首都医科大学宣武医院) | 蒋 献 (四川大学华西医院) |
| 张理涛 (天津市中医药研究院附属医院) | 潘 萌 (上海交通大学医学院附属瑞金医院) |
| 陈 翔 (中南大学湘雅医院) | |

Translation from the English language edition:

Skin Cancer—A World-Wide Perspective by Dummer, Pittelkow, Lwatsuki, Green, Elwan Copyright © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011

Springer is a part of Springer Science+Business Media

All Rights Reserved

图书在版编目(CIP)数据

皮肤肿瘤:全球展望/(德)Dummer 主编;崔勇等译.
—北京:人民卫生出版社, 2012. 5
ISBN 978-7-117-15712-4

I. ①皮… II. ①D…②崔… III. ①皮肤肿瘤—
研究 IV. ①R739.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 047430 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

皮肤肿瘤 全球展望

主 译: 崔 勇 项蕾红 陈 翔 马慧群

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 889×1194 1/16 印张: 21

字 数: 649 千字

版 次: 2012 年 5 月第 1 版 2012 年 5 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-15712-4/R · 15713

定 价: 148.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

原 版 前 言

亲爱的读者：

现在还有必要出版印刷版著作吗？

去阅读印刷版书籍，是不是已经不合时宜了？

当今时代，几乎所有信息都可以借由互联网进行传播，这对传统的出版业造成很大挑战。但尽管如此，我们仍然坚信这本书是值得出版的，不仅仅因为本书提供信息的准确度非电子媒体可比，更在于这些信息的获得、整理乃至编辑印刷过程，都带来了非凡的乐趣。

本书对不同种类皮肤肿瘤的临床特征、诊断和治疗都进行了系统综述。本书不但会聚了来自五大洲的五位优秀作者依照 WHO 颁布的最新分类标准收集的皮肤肿瘤相关信息，更是邀请了诸多优秀研究者和医师，为本书提供了他们的见解和经验。本书将努力呈现给读者关于皮肤肿瘤医学和分子生物学的独特信息。

我们希望本书将在以后数年之内，仍能成为皮肤肿瘤的基础参考书之一。

Reinhard Dummer, MD

Mark R. Pittelkow, MD

Keiji Iwatsuki, MD

Adele Green, MD

Nagwa M. Elwan, MD

序 言 一

当今时代,科技发展日新月异,医学领域也是如此。作为一名皮肤科医师,如何紧跟皮肤病学发展的步伐,不断优化和更新自己的专业知识体系和框架,是摆在我们每个人面前且必须面对的问题。

浩如烟海的医学参考文献是我们获得更新知识的主要来源。尽管我们已经具备利用某些检索工具(如 Pubmed、Google)来获得感兴趣文献的能力,但如何在其中评判和遴选最权威和最有价值的文献,仍然对我们提出了很大的挑战;某些时候,这个挑战与我们有限的时间似乎形成了一个难以解决的矛盾。

《皮肤肿瘤——全球展望》是一本由相关领域内权威专家在遴选优质文献基础上,对这些文献内的数据和成果进行二次加工,从而形成的一本颇具参考价值的专著。文献新、内容系统、材料组织规范,是这本专著最大的特色。从这个角度来说,《皮肤肿瘤——全球展望》是一本皮肤肿瘤领域最新进展的优秀专著,有助于我们在有限的时间内,从总体上把握当今的研究方向、研究热点和研究思路,对我国年轻皮肤性病学者拓展思路、构建知识体系大有裨益。

《皮肤肿瘤——全球展望》由中华医学会皮肤性病学分会组织青年委员会翻译出版,这本身也是一个很有意义的创举。本书由分会主任委员张学军教授、候任主任委员张建中教授担任主审,四位青年委员会副主任委员崔勇教授、项蕾红教授、陈翔教授和马慧群教授担任主译,不但集中了国内 30 位青年才俊的集体智慧,更是为今后不断引进国外优秀专著建立了一个很好的协作平台。

陈洪铎

中国工程院院士

中华医学会皮肤性病学分会名誉主任委员

中国医科大学附属第一医院皮肤性病科教授

2012 年 1 月 10 日

序 言 二

中华医学会皮肤性病学分会以学术促进为宗旨,学术工作立足于从各个角度、以多种方式推动和促进我国皮肤性病学事业的发展,这也是我们近年来不断推陈出新、打造多种形式学术平台的根本原因。

提高专业教材和专著的建设,是提升我国皮肤性病学领域医学教育的必由之路。基于此种思考,中华医学会皮肤性病学分会 2011 年起,把逐步引进“规模适度、水平权威、适用性强、为我所用”的国外高水平专著作为今后一个时期的系统工程,列入分会的日常工作框架内。相信此举能为我国皮肤性病学工作者推荐更多的最新专业信息,也希望能借此建立更多的国内外学术合作。

为了积极推进这项工作,同时加强我国皮肤性病学领域青年人才的培养,分会将国外优秀专著引进工作具体落实到青年委员会。在短短 4 个月时间里,青年委员会便高效地完成了首本专著选题、出版社报批和翻译工作,共有三十多位青年委员以高度事业心和责任感参与了此项工作,也为这项系统工程开了个好头。我相信这项工作本身也是对青年委员之间的学术交流和沟通协作有很积极的推动作用的。

很高兴看到《皮肤肿瘤——全球展望》译著的出版发行。作为一本皮肤肿瘤领域的优秀专著,本书中文版的出版不但可以为从事皮肤肿瘤研究的国内学者提供最新最权威的新进展,且书中体现出的研究路径、科研思维、科学态度,都将为我们在开展皮肤肿瘤或者其他常见病、多发病的研究提供很有价值的启示。

感谢人民卫生出版社打开“绿色通道”,对这项工作给予的大力支持,也感谢一直关心这本书翻译工作的全国专家们。

张学军 教授

安徽医科大学校长

中华医学会皮肤性病学分会主任委员

皮肤病学国家重点实验室培育基地主任

国际皮肤科学会联盟常务理事

亚洲皮肤科学会主席

2012 年 1 月 10 日

前言

皮肤肿瘤虽然不是罹患于我国人群的常见病、多发病,但在全球范围内,皮肤肿瘤却属于严重危害健康、吞噬医疗支出的重大疾病。全球范围内,在巨大人力和财力支持下,在皮肤肿瘤领域开展了很多优秀的系统研究,不但获得了很多影响深远的研究成果,且这些研究中蕴涵和闪耀的科学思想和研究思路,也不断发挥着对皮肤性病学研究者的启示和引导作用。

另一方面,当今世界早已进入信息时代,各种数字式信息充斥着网络和我们生活的每个角落。对于从事科研、临床和医学教育的皮肤性病学工作者来说,我们在享受获得信息便利的同时,也不得不花费大量时间和精力,通过各种评估和遴选,来获得“尽可能”准确的医学信息。

正是基于以上两个主要原因,中华医学会皮肤性病学分会组织了三十多位青年委员,历经4个月时间,翻译出版了这本《皮肤肿瘤——全球展望》,希望能对国内同道更新知识、开展研究、拓展思路有所裨益。

《皮肤肿瘤——全球展望》由五位皮肤肿瘤领域的国际权威专家领衔主编,遴选了世界各地在皮肤肿瘤领域颇有建树的专家,以系统综述形式,展现了当今在各种皮肤肿瘤领域的最新进展。本书实际上是对各种皮肤肿瘤的最新研究进展综述和集合体,这也成为它最大的写作和材料组织特色。它摒弃了大部头著作“高大全”的模式,用适度的篇幅,对每一种皮肤肿瘤的流行病学、易感因素、分子生物学研究进展、最新治疗及其评价等,采用最新文献进行综述,向临床医师和研究者传递权威信息,有助于他们及时、准确地了解目前研究现状。书中还列出了每种皮肤肿瘤各个研究方向的参考文献目录,以便读者检索,从这个意义上来说,这本书提供了一个帮助读者建立与网络资源联系和沟通的纽带,符合当今数码时代的要求。

翻译出版本书的初衷是为国内同道推荐、引进一本优秀的国外专著,这项工作也已经被列入中华医学会皮肤性病学分会学术促进工作的整体规划。《皮肤肿瘤——全球展望》是首次由青年委员会担任翻译的国外专著,由于译者水平有限,书中某些翻译难免存在不尽如人意之处,真诚地希望读者提出宝贵意见和建议。

崔 勇 医学博士 教授
项蕾红 医学博士 教授
陈 翔 医学博士 教授
马慧群 医学博士 教授

2012年1月10日

目 录

1. 流行病学

- 1.1 皮肤基底细胞癌和鳞状细胞癌的流行病学 3
- 1.2 黑色素瘤的流行病学 11
- 1.3 皮肤淋巴瘤的流行病学 22
- 1.4 组织细胞增多症的流行病学 27
- 1.5 Kaposi 肉瘤的流行病学 29
- 1.6 隆凸性皮肤纤维肉瘤的流行病学 32
- 1.7 Merkel 细胞癌的流行病学 33

2. 发病机制

- 2.1 非黑色素瘤性皮肤肿瘤的发病机制 37
- 2.2 黑色素瘤的发病机制 46
- 2.3 原发性皮肤淋巴瘤的发病机制 55
- 2.4 组织细胞增多症的发病机制 62
- 2.5 Kaposi 肉瘤的发病机制 64
- 2.6 隆凸性皮肤纤维肉瘤的发病机制 67
- 2.7 Merkel 细胞癌的发病机制 68

3. 临床特征

- 3.1 非黑色素瘤性皮肤肿瘤:角质形成细胞肿瘤 75
 - 3.1.1 基底细胞癌 75
 - 3.1.2 鳞状细胞癌 84
 - 3.1.3 Bowen 病 91
 - 3.1.4 日光性角化病 92
- 3.2 非黑色素瘤性皮肤肿瘤:附属器肿瘤 101
 - 3.2.1 大汗腺和小汗腺分化性肿瘤 101
 - 3.2.2 毛囊分化性肿瘤 117
 - 3.2.3 皮脂腺分化性肿瘤 127
- 3.3 黑色素细胞性肿瘤 141
 - 3.3.1 黑色素瘤 141
 - 3.3.2 良性黑色素细胞性肿瘤 154

3.4 皮肤淋巴瘤、皮肤白血病和

相关疾病 164

- 3.4.1 成熟 T 细胞和 NK 细胞肿瘤 164
- 3.4.2 成熟皮肤 B 细胞肿瘤 (CBCL) 177
- 3.4.3 未成熟造血细胞恶性肿瘤 184
- 3.5 组织细胞增多症 194
- 3.6 肥大细胞增多症、血管、肌肉和纤维组织细胞肿瘤 201
 - 3.6.1 肥大细胞增多症 201
 - 3.6.2 Kaposi 肉瘤 203
 - 3.6.3 婴儿血管瘤 204
 - 3.6.4 樱桃状血管瘤 206
 - 3.6.5 窦状血管瘤 206
 - 3.6.6 肾小球样血管瘤 206
 - 3.6.7 靴钉样血管瘤(靶样含铁血黄素性血管瘤) 206
 - 3.6.8 微静脉血管瘤 207
 - 3.6.9 血管淋巴样增生伴嗜酸细胞增多 208
 - 3.6.10 梭形细胞血管瘤 209
 - 3.6.11 丛状血管瘤 211
 - 3.6.12 动静脉血管瘤 212
 - 3.6.13 皮肤血管肉瘤 212
 - 3.6.14 淋巴管瘤 213
 - 3.6.15 平滑肌和骨骼肌肿瘤 214
 - 3.6.16 平滑肌和骨骼肌肉瘤 215
 - 3.6.17 纤维、纤维组织细胞和组织细胞肿瘤 216
- 3.7 神经肿瘤 231

4. 治疗

- 4.1 非黑色素瘤性皮肤肿瘤 239
 - 4.1.1 外科手术 239
 - 4.1.2 光疗、激光和放疗:光疗 241
 - 4.1.3 光疗、激光和放疗:放疗 244

4.1.4 光疗、激光和放疗:非黑色素瘤 性皮肤肿瘤的激光治疗	245	淋巴瘤(CBCL)	287
4.1.5 非黑色素瘤性皮肤肿瘤的 药物治疗	246	4.3.9 CBCL 的试验性外用治疗	288
4.2 黑色素瘤	253	4.3.10 系统治疗	288
4.2.1 手术治疗	253	4.3.11 治疗技术和疗效	288
4.2.2 放疗	256	4.3.12 CBCL 的治疗	290
4.2.3 药物治疗	260	4.3.13 非 CD4+/CD56+皮肤血液 肿瘤的治疗	291
4.2.4 黑色素瘤的辅助性免疫疗法: 聚乙二醇干扰素	269	4.4 其他治疗	293
4.3 皮肤淋巴瘤	284	4.4.1 组织细胞增多症	293
4.3.1 手术治疗	284	4.4.2 肥大细胞增多症(SM)	295
4.3.2 光疗和放疗	284	4.4.3 皮肤血管肉瘤的治疗	296
4.3.3 放疗指征	285	4.4.4 Kaposi 肉瘤的治疗	297
4.3.4 外用药治疗皮肤(CTCL)	285	4.4.5 隆凸性皮肤纤维肉瘤的 治疗	299
4.3.5 治疗技术	285	4.4.6 Merkel 细胞癌的治疗	300
4.3.6 疗效	286	5. 诊断学	
4.3.7 CTCL 的试验性外用治疗	287	5.1 皮肤镜	309
4.3.8 外用治疗原发性皮肤 B 细胞		5.2 PET 和 PET/CT 在黑色素瘤 诊断中的应用	315

1.1 皮肤基底细胞癌和鳞状细胞癌的流行病学

Jolieke C. van der Pols

Cancer and Population Studies, The Queensland Institute of Medical Research, Post Office Royal Brisbane Hospital, Brisbane, QLD 4029, Australia

e-mail: jolieke.vanderpols @ qimr. edu. au

1.1.1 引言

尽管基底细胞癌(basal cell carcinoma, BCC)和鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)常被统称为“角质形成细胞源性皮肤肿瘤”或“非黑色素瘤性皮肤肿瘤”,但由于其流行病学特征、发病年龄、死亡率及发病机制完全不同,实际上两者属于两种完全不同的皮肤肿瘤类型。

多数皮肤肿瘤登记很少常规登记黑色素瘤以外的其他皮肤肿瘤,因此 BCC 和 SCC 的发病情况和危险因素多来自于专项调查研究。本章节主要阐述 BCC 和 SCC 的流行病学特征以及发病因素。

在以白种人为主的国家, BCC 和 SCC 的治疗费用十分昂贵。仅在美国, 每年相关医疗支出就高达 130 亿美元^[53]。虽然 BCC 和 SCC 的致死率很低, 但患者常需忍受身体不适或术后瘢痕, 为监测肿瘤复发或扩散还不得不接受长期随访。鉴于以上原因, 有必要深入了解其自然发病过程, 从而找到更好的治疗方法和预防措施。

1.1.2 基底细胞癌的流行病学

1.1.2.1 地域差异

BCC 好发于白种人, 其发病率与纬度之间存在的强相关性, 反映了日光暴露对 BCC 发病的重要作用。美国白种人 BCC 的发病率几乎是西班牙裔的 14 倍^[45], 但发病率最高的是居住在澳大利亚低纬度(靠近赤道)地区的高加索人, 其在 70 岁以前的 BCC 发病率高达 50% 以上, 其年龄标化发病率为 884/10

万^[80]。澳大利亚北部热带及亚热带地区的发病率是南部地区的 3 倍^[98], 美国的调查数据也显示相似的结果^[45, 61]。在西欧, 与斯堪的纳维亚相比, 欧洲大陆 BCC 的发病率要更高一些, 以英国为著^[23], 可能与高加索人肤色的地域差异有关。

1.1.2.2 发展趋势

过去数十年中, 很多国家报道 BCC 的发病率呈明显上升趋势, 且不同年龄段的增长幅度不同。在部分西欧国家, BCC 的发病率在过去 30 年中增长了 2 ~ 3 倍^[23]; 在美国东北部, BCC 发病率在 15 年间也几乎增长 1 倍^[61]。荷兰^[23]和美国^[13]过去 30 年里 BCC 发病率在年轻女性中上升尤为明显。

在澳大利亚, BCC 的年龄标准化发病率在 20 年里只上升了 1/3^[80], 但这种上升趋势在 60 岁及 60 岁以上的人群中最明显。BCC 在年轻人群中的发病率趋于稳定, 可能与这些国家加强了皮肤肿瘤防治工作有关^[98]。

1.1.2.3 年龄和性别分布

BCC 发病率随年龄的增长而增高, 即使是在澳大利亚这样的高危地区中, 也很少累及 30 岁以下的年轻人^[80]。BCC 的发病高峰常在 60 ~ 80 岁^[23, 61]。

在易患人群中, 男性和女性存在不同的年龄相关性发病分布, 50 岁以前, 女性患 BCC 的风险高于男性, 而 50 岁以后, 男性发生 BCC 的风险更高^[5, 13, 23, 98]。

1.1.2.4 发病部位

不论男女, BCC 均常见于头颈部, 其次是躯干、上肢和下肢^[30, 87]。如考虑到体表面积, 则最常见发病部位为头部(尤其是眼睑、嘴唇和鼻唇沟), 其次为耳、鼻、面颊及颈部^[11, 30]。

而关于 BCC 不同亚型的发病部位, 不同研究结果存在差异。荷兰^[3]、法国^[94]及澳大利亚南部^[76]的研究结果显示, 浅表性 BCC 易发生于躯干(澳大利亚

南部调查中显示 49% 发生于躯干, 23% 在头颈部), 结节性 BCC 更多见于头颈部。而意大利和北昆士兰低纬度地区的调查显示, 浅表性 BCC 在躯干和头/颈部的分布无明显差异^[85,89]。

另一项研究指出, 尽管浅表性 BCC 易发生于躯干, 但南澳大利亚人群中, 结节性 BCC 比浅表性 BCC 更易发生于躯干^[76], 荷兰人群调查也得出类似结果^[3], 这些研究提示, 总结 BCC 亚型发病部位的规律相当困难。一项最近的队列研究发现, 躯干 BCC 与日晒伤和色素痣有强相关性, 但与头颈部 BCC 相比, 躯干 BCC 与日光敏感性的关联性较弱^[81], 提示躯干 BCC 主要由急性日晒伤诱发, 而面部皮肤由于日光慢性暴露, 对紫外线致癌作用的易感性相对较低。一项研究发现, 躯干部首发的浅表性 BCC 患者, 随后皮损出现的速度(每年出现的 BCC 数目)要比其他部位首发和其他组织学类型的更快^[70], 但此结论还需要进一步证实。

值得注意的是, 在研究 BCC 亚型发病部位时, 许多数据都来源于医院记录的回顾性研究, 这个结果可因组织学亚型及发病部位的不同界定方式发生偏差, 此外不同部位、类型的处理方法及是否进行组织学鉴定也都可能导致偏差, 因此要阐明 BCC 不同亚型的生物学特征, 还需要更多的流行病学和分子研究。

1.1.2.5 复发

BCC 患者复发率很高。根据一项综合 17 项调查的 Meta 分析显示, 虽然 BCC 发病率与年龄和地域有关, 但 BCC 初发患者的 3 年再发率高达 44%, 比普通人群高 10 倍^[71]。BCC 年轻患者的复发相对危险性比老年患者高^[67], SCC 患者继发 BCC 的风险与 BCC 患者复发的风险相似^[71]。

1.1.3 鳞状细胞癌流行病学

1.1.3.1 地域差异

与 BCC 一样, SCC 也主要发生于白种人, 其发病率在不同国家差异很大。在人口水平上, SCC 发生率低于 BCC, 且不同肤色人种发病率不同, 例如美国白人 SCC 发病率是西班牙裔人的 11 倍^[45]。

SCC 的终生发病率较高, 尤其在澳大利亚这样的高危国家, 70 岁以上老人的 SCC 发病率为 28%, 其年龄标准化发病率为 387/10 万^[80]。相比之下, 加拿大人群发生 SCC 的估计风险只有 5%^[47]。SCC 发生与

日光暴露时间及是否邻近赤道密切相关, 如居住在澳大利亚热带及热带地区的人群, SCC 发病率比高纬度(>37°S)地区人群高 3 倍^[98]。在美国, 居住地区的紫外线强度也是导致 SCC 发病风险增加的重要因素^[88]。

1.1.3.2 发展趋势

在欧洲、北美、大洋洲的许多国家曾报道, SCC 发病率在过去 10 年显著增加^[10,47,98]。在美国和澳大利亚, SCC 发病率在过去 20~30 年里, 增加了 2~3 倍^[61,98], 欧洲国家也有显著上升^[10,20]。长期的人口老龄化趋势可能是发病率增加的主要原因, 同时也与人们日晒行为改变、警惕性提高及检测手段改善有关。很多调查显示, SCC 发病率的改变不包括原位 SCC 或其他病变, 因此应尽量避免由于扩大纳入标准而导致的偏差。瑞士调查数据显示, SCC 发病率(不包括 BCC 或黑色素瘤的发病率)可能从 20 世纪 80 年代晚期就已经开始趋于平稳^[68], 苏格兰的一份数据也显示, 60 岁以上老年男性的 SCC 发病率稳定下降^[10], 但这种下降趋势尚未在其他国家的数据中呈现。

1.1.3.3 年龄和性别分布

SCC 的发病率随年龄的增长而增高。50 岁以前, 女性患 SCC 的可能性大于男性, 但 50 岁以后情况则正好相反^[61,97]。在澳大利亚北部接近赤道地区, SCC 发病率在两性之间的差异要小于中部及南部地区^[80], 表明日光暴露对 SCC 发病率的影响大于性别差异。

1.1.3.4 发病部位

无论男女, 头颈部都是 SCC 最常见的发病部位, 其次是上肢和下肢^[20,30]。若考虑到体表面积, 男女患者 SCC 最常见的发病部位是面部(尤其是嘴唇、耳部、鼻子、面颊及眼睑), 颈部、手背及前臂次之^[11]。

1.1.3.5 复发

SCC 患者复发几率很高。根据一项公开发表的调查结果显示, 首次确诊 SCC 三年后再发几率约为 18%, 比普通人群首发 SCC 的几率高 10 倍^[71]。发生 BCC 后 3 年内继发 SCC 的几率也很高^[71]。

1.1.3.6 日光性角化病

日光性角化病(actinic keratoses, AKs)是一种良

性角化性肿瘤,极少数可发展为 SCC。随着病程的推移,AKs 可自行消退、持续存在或发展为侵袭性皮肤肿瘤^[74]。至今尚无大样本人群 AKs 发生率的调查研究,从而难以估计其病变能力。一项针对澳大利亚南部无首发皮损的成人调查中,发现 19% 的患者在随后 12 个月内发生 AKs^[72]。在一项澳大利亚亚热带城市昆士兰 Nambour 进行的现况流行病学调查中发现,20~69 岁人群中分别有 44% 的男性和 37% 的女性个体,在头、颈、手背及手臂至少发现一个 AKs 皮损^[39]。本病受年龄影响很大,其发病率和复发率随年龄的增长而增加^[51]。

目前还缺少关于 AKs 发展为 SCC 的长期监测研究,据估计每年有 0.025%~16% 的 AKs 患者发展为 SCC^[34]。澳大利亚南部一个 5 年调查结果显示,这种恶性转化率估计少于 1:1000(但由于对初发皮损没有进行组织理学鉴定,因此有可能初发病变就已经是 SCC)^[51]。另一项澳大利亚亚热带高发地区 200 例 AKs 患者的 18 个月随访,每 2~6 个月随访一次,结果发现不到 1% 患者发展为恶性^[31],同时在 12 个月时,26% 患者自行消退^[72],如延长随访期,自行消退率可能更高^[31]。

有报道 Bowen 病及原位 SCC 发展为侵袭性肿瘤的可能性很大,估计比例大概为 3%~5%^[60],但复诊方式的差异可能导致结果偏差^[17]。

SCC 由 AKs 发展而来的可能性也很大,澳大利亚南部的一项调查显示 60% 的 SCC 在早期表现为 AKs^[74],而另一项调查显示,72% 的 SCC 由 AKs 发展而来^[19]。

总之,单纯 AKs 发展为 SCC 的可能性非常小,但从 SCC 患者角度看,其发病与 AKs 存在的相关性则相对较高。

1.1.4 基底细胞癌的危险因素

1.1.4.1 基因

1.1.4.1.1 Patched 基因突变

Gorlin 综合征(痣样基底细胞癌综合征)是一种常染色体显性遗传病,患者年轻时即可发生多发性 BCC,对本病的 Hedgehog 通路研究有助于获得关于 BCC 发病机制的重要信息^[36]。Gorlin 综合征患者携带 Patched 基因突变,该基因是一种抑癌基因,其基因缺陷可被遗传,残留的等位基因失活可引起肿瘤的发

生^[102]。患者最早可在 2 岁时就发生 BCC,青春期末 35 岁之间发病率最高^[36]。几乎所有白种人患者都会发展为 BCC,而只有一半黑种人患者发生 BCC^[35],提示除基因之外,紫外线暴露在 BCC 病因学中也占有重要地位。

Patched 蛋白是 Sonic Hedgehog(Shh)受体的一部分,后者 Shh 与胚胎发育密切相关。Shh 与 Patched 蛋白结合后,会释放一种跨膜信号蛋白 smoothed 蛋白。Patched 和 smoothed 基因突变导致 Hedgehog 信号通路上调,并启动与细胞生长和分化有关的下游靶基因^[27](如 Gli 转录因子家族^[50])。Shh 信号通路的激活在 BCC 发病机制中的重要性得到转基因人皮肤模型的支持,把表达 Shh 基因的人角质形成细胞移植到免疫缺陷小鼠皮肤上,可导致 BCC 样皮损形成^[28]。同样,patched 杂合子基因敲除小鼠暴露于紫外线或电离辐射下也可以导致 BCC 样皮损形成^[2]。BCC 患者构成比中仅有约 0.5% 患有 Gorlin 综合征,但高达 90% 的散发 BCC 患者携带 patched 基因突变^[101],约 10% 患者携带 smoothed 基因突变^[92]。目前普遍认为,Shh 通路上调是 BCC 发生的关键因素和必要条件^[27]。

1.1.4.1.2 DNA 修复缺陷

另一个有助于认识 BCC 发病机制的模型是着色性干皮病(xeroderma pigmentosum, XP),本病为一种常染色体隐性遗传病,与核苷酸切除修复缺陷有关^[14]。BCC 多见于 XP 患者,该类患者由于缺乏可切除修复紫外线所致 DNA 损伤的一种酶,临床特征为对紫外线极度敏感。美国和欧洲人群的 XP 发病率约为 1/250 000,日本人群约为 1/40 000^[52]。

皮肤肿瘤是 XP 的特征,却不发生于其他核苷酸切除修复缺陷疾病(如 Cockayne 综合征),虽然它们都有光敏现象,因此有人推测对于 XP 及 Cockayne 综合征而言,突变率增加是癌变的必要条件但并非全部原因,XP 患者常见的染色体不稳定可能是肿瘤发生的另一个原因^[14]。

XP 并发皮肤肿瘤的患者中,普遍存在 ras 癌基因的活化、INK4a-Arf 和 p53 抑癌基因的修饰以及 Sonic Hedgehog 通路的异常^[21]。相对于散发 BCC 患者,XP 患者 Smoothened 基因发生紫外线特异性突变的概率升高 3 倍,证实了该类 DNA 修复缺陷存在紫外线导致的高突变率^[16]。

BCC 多发于 XP 患者,那么不伴有 XP 的散发 BCC 患者是否也存在影响 DNA 修复能力的基因变异

呢?但直到目前为止,单个基因多态性相关性研究往往结果矛盾或显示关联很弱,多基因联合作用是可能的研究方向^[27]。

1.1.4.1.3 解毒蛋白

紫外线导致皮肤肿瘤发生的机制之一是产生自由基导致皮肤发生氧化应激。谷胱甘肽-S-过氧化酶家族成员可以利用紫外线导致氧化应激过程中产生毒性产物,因此 GSTM1、GSTM3、GSTT1 和 GSTP1 等基因的多态性可能与 BCC 发生有关^[66,90]。

1.1.4.1.4 p53 抑癌基因

约一半 BCC 患者存在 p53 基因突变,但以 p53 基因突变为特征的 Li-Fraumeni 综合征患者并未伴随 BCC 发病率的增加,由此推测,在 BCC 的发病机制中,p53 基因突变只是一个继发性改变^[102]。

1.1.4.2 日光暴露

大量流行病学调查显示,日晒时间短、居住在高纬度地区及肤色较黑个体很少患 BCC^[40,56]。不同临床观察均发现,皮肤慢性光损伤是 BCC 最强的预测因素,证实了紫外线在 BCC 病因学中的重要作用。患者自述长期日晒与 BCC 之间缺乏联系,这也许与在某种程度上,对日光敏感的人很少从事户外工作有关^[65,38]。美国和荷兰的年轻女性 BCC 在过去 30 年中发病率升高的原因,被部分归因于喜欢日晒的生活习惯^[13,23]。

“间断性紫外线暴露”理论提示:并不是日晒总量,而是日晒方式决定了 BCC 的发生^[65]。有人提出假设,一定量的频繁、高强度的紫外线会比相同时间内总量相同的持续紫外线暴露更易导致 BCC^[65,109],但“间断性暴露”理论并不能解释所有 BCC 紫外线依赖的流行病学证据。BCC 好发于头颈部,其发病率与人群从低紫外线国家移民至高紫外线国家的年纪相关,均说明总暴露量是一个重要影响因素^[30,64]。

部分病例-对照研究显示,年轻时接受日晒以及儿童时期的雀斑或晒伤是 BCC 的独立危险因素^[15,33],但还需要更多数据,特别是前瞻性研究。

各种临床及组织学特征不同的 BCC 亚型患者中,所表现出来的紫外线剂量依赖也不一样。相对于其他亚型,浅表性 BCC 患者常较为年轻^[3,69,76,89],提示浅表性 BCC 对紫外线诱导的癌变阈值较结节性 BCC 为低。同样随着年龄增长,浅表性 BCC 发病率增长较缓慢,而结节性 BCC 发病率则增长迅速^[89]。

1.1.4.2.1 遮光剂的使用

日晒是 BCC 最重要的一个环境危险因素,因此无论儿童或成人,防晒都是最有效的预防手段,但目前还很少有证据证实防晒霜对 BCC 的额外预防作用。一个基于社区的关于每日使用防晒霜的 5 年随机调查显示,BCC 发病率不受防晒霜使用的影响,但每天使用防晒霜的人,BCC 首发到再发之间的间隔时间有所缩短^[84]。尽管数据存在巧合可能,但调查 8 年后的数据显示,相对于偶尔使用防晒霜的人而言,每天坚持使用者 BCC 的发病率有下降趋势。

1.1.4.3 饮食因素

某些研究显示,饮食因素可能与人类皮肤肿瘤的发生有关,这种相关性得到动物实验的支持。其可能机制是食物中的抗氧化物质对紫外线导致基因/细胞损害的防御作用,以及摄入脂肪通过影响前列腺素的合成而影响紫外线导致的炎症反应^[95]。

美国一项大型队列研究显示:食入大量长链 n-3 脂肪酸使男性患 BCC 的危险增加 13%,而该发病率与单不饱和脂肪酸摄入量呈负相关^[104]。在一个随机观察中,相对于正常脂肪摄入(~40% 的能量来源于脂肪)来说,低脂肪摄入(~20% 的能量来源于脂肪)可减少皮肤肿瘤的发生^[6],但由于该观察纳入了 BCC 和 SCC,因此难以得到关于 BCC 的独立结论。另有研究发现饮食与 BCC 发生之间并没有相关性^[77]。还有一些关于抗氧化物质摄入与 BCC 相关性研究,未证实维生素 A、胡萝卜素、维生素 E、维生素 C 及硒与 BCC 发生之间的相关^[48,77]。随机观察显示,补充 β-胡萝卜素^[41,42]与硒^[24]并不能预防 BCC 的发生。

1.1.4.4 其他危险因素

对于某些特定的亚人群,一些已知的危险因素可能影响 BCC 的发生。

接受电离辐射治疗的人群发生 BCC 风险明显增加,特别是接受治疗的痤疮患者^[63],BCC 多发生于放射治疗部位^[63]。BCC 也可以由瘢痕引起,如接种天花疫苗引起的瘢痕^[18]。

无机物砷是一种人体致癌物,高浓度存在于世界某些区域的地下水中,尤其是在孟加拉国和印度西部,但也存在于欧洲、美国等世界其他地区^[107],慢性砷暴露与 BCC 发生相关^[108]。

免疫功能低下者(如器官移植接受者)发生皮肤肿瘤的风险较高,包括 BCC^[57]。据统计,荷兰器官移

植接受者 BCC 发生率比一般人群高 10 倍^[46]。使用免疫抑制剂、糖皮质激素同样可增加 BCC 的发病风险^[96]。

1.1.5 鳞状细胞癌的危险因素

1.1.5.1 遗传因素

SCC 多发生于 XP 患者(见 1.1.4)。罕见的 Ferguson-Smith 综合征患者易形成难以与 SCC 区分的皮损,但该皮损易自行消退。连锁分析排除了 Patched 基因与 SCC 的相关性,但显示存在杂合性缺失,提示该基因可能是一种抑癌基因^[7]。

大部分 SCC 患者携带 p53 基因突变^[1],但这些突变常是“紫外线标记的突变”,提示存在紫外线或日光暴露损伤。p53 基因突变可导致细胞增殖失控且不凋亡,显示为肿瘤样生长。免疫组化研究发现,肿瘤发生之前的正常皮肤的表皮细胞胞核中存在大量 p53 蛋白(p53 斑)积聚,虽然这些斑块进展成为 SCC 的可能性很小,但它们常被认为是 AKs 及继发性 BCC 的早期表现^[91]。

黑色素皮质素-1 受体(MC1R)基因变异与某些表型(如红发、肤色浅及易晒黑等)有关,很多类型 MC1R 变异都与 BCC 及 SCC 的发生相关^[4,8],携带这类变异基因可使同样皮肤类型的个体发生 SCC 的风险增加 3 倍^[93]。

1.1.5.2 日光暴露

长时间日光暴露是 SCC 及其先导疾病 AKs 的最重要环境危险因素。支持的流行病学资料包括:①生活在低纬度地区的人群受较强紫外线暴露,其 SCC 发病率较高^[98];②皮肤老化的表现^[26](特别是 AKs),是 SCC 发生的预警信号或先导表现^[25,38];③SCC 发病率随纬度增加而降低;④患者自我报告资料也支持日光暴露与 SCC 发病相关^[25]。此外,SCC 发病部位的分布也说明了日光暴露的重要影响(见 1.1.3.4)。

AKs 可发展为 SCC,且发生率与累积日光暴露有关。AKs 与 SCC 存在共同影响因素,患者均对强光暴露敏感^[73]。在昆士兰等亚热带地区,高度职业暴露及日晒伤与 AKs 发生密切相关,尤其是多发性 AKs^[32]。意大利人群中,AKs 发病率也与皮肤老化表现及既往日光暴露有关,但 AKs 发病率(0.3%)明显低于从美国和澳大利亚数据得出的预期值^[79]。

1.1.5.2.1 遮光剂的使用

慢性日光暴露与 SCC 发病风险之间存在的强相关性表明,无论对儿童还是成人来说,避免过度日晒都是一种有效的预防措施。有证据显示,长期规律使用防晒霜有助于预防 SCC。一个基于社区的防晒霜使用情况 5 年随机调查显示,每天使用防晒霜者 SCC 的发病率比间断使用防晒霜者低 40%^[41],调查 8 年后的数据显示,相对于偶尔使用防晒霜的人而言,连续 5 年坚持使用者 SCC 发病率明显降低^[105]。

1.1.5.3 人乳头瘤病毒

皮肤感染某些特定类型人乳头瘤病毒与 SCC 发病之间存在相关性,尤其是 β -HPV,后者最初在疣状表皮发育不良患者的研究中发现^[22,83]。普通人群 HPV 的感染很常见^[86],曾有研究通过抗体及 DNA 检测,证实 β -HPV 感染与 AKs 及 SCC 相关^[9,29,62,99]。从病因学来说, β -HPV 可能加强了紫外线暴露的影响,这个过程可能是通过病毒抑制 DNA 修复和阻止细胞凋亡来完成的^[44,75]。体外实验发现,角质形成细胞经紫外线暴露后,特定 β -HPV 可降低细胞凋亡反应,并强化了紫外线暴露的致癌作用^[100]。

1.1.5.4 饮食因素

部分证据表明,食用富含抗氧化剂的食物可能有助于预防 SCC 的发生。在澳大利亚亚热带地区一个关于食物摄入和 SCC 发病风险相关性的前瞻性调查显示,在有皮肤肿瘤病史的成人中,增加绿色蔬菜摄入量可使 SCC 发病风险降低 55%^[54],该结果修正了我们过去对 UV 暴露和皮肤类型的看法。一项针对绿色蔬菜保护机制的研究显示,绿色蔬菜可能通过叶黄素和玉米黄质发挥作用,因为所有的绿色蔬菜中都包含这两种类胡萝卜素^[48]。另一项研究发现,长期摄入未经处理的乳制品(如全脂牛奶和乳酪)可使皮肤肿瘤病史的个体患 SCC 的风险加倍^[54]。在澳大利亚亚热带地区的一项研究发现,“肉和脂肪”饮食模式(主要摄入加工肉类、脂肪及白面包)与 SCC 发病的相关性明显高于“高脂肪”饮食模式^[55]。

通过添加饮食成分的方法并未证实某些特定抗氧化剂可降低皮肤肿瘤的发病风险^[41,42,24],提示尽管仍需进一步研究,但对于皮肤肿瘤而言,食物中的综合营养成分可能比某种单一营养成分更具影响。

1.1.5.5 其他危险因素

对于特定人群而言,还有很多其他导致 SCC 的危

险因素。

SCC 是发生于器官移植接受者的最常见恶性肿瘤^[103],且相对于免疫功能正常者来说,这类患者发展为侵袭性 SCC 或多发性皮损的概率升高 65 倍^[49,58]。

在美国护理健康调查中发现,吸烟可使 SCC 发病风险上升 50%^[43],但其他研究未在吸烟者中得到证实^[38,82]。唇部 SCC 常与吸烟史有关^[78]。

慢性砷接触也会增加使角质形成细胞皮肤肿瘤(包括 SCC)的发生风险,特别是角化过度相关性肿瘤^[108]。SCC 可能与瘢痕有关,尤其是天花疫苗接种后^[106]、慢性溃疡及窦道形成的瘢痕^[59]。此外还发现非甾体抗炎药可减少 SCC 及 AKs 的发病风险^[12]。

(顾华 翻译 崔勇 审校)

参考文献

- Ahmadian, A., Ren, Z.P., Williams, C., et al.: Genetic instability in the 9q22.3 region is a late event in the development of squamous cell carcinoma. *Oncogene* 17(14), 1837–1843 (1998)
- Aszterbaum, M., Epstein, J., Oro, A., et al.: Ultraviolet and ionizing radiation enhance the growth of BCCs and trichoblastomas in patched heterozygous knockout mice. *Nat. Med.* 5(11), 1285–1291 (1999)
- Bastiaens, M.T., Hoefnagel, J.J., Bruijn, J.A., et al.: Differences in age, site distribution, and sex between nodular and superficial basal cell carcinoma indicate different types of tumors. *J. Invest. Dermatol.* 110(6), 880–884 (1998)
- Bastiaens, M.T., ter Huurne, J.A., Kielich, C., et al.: Melanocortin-1 receptor gene variants determine the risk of nonmelanoma skin cancer independently of fair skin and red hair. *Am. J. Hum. Genet.* 68(4), 884–894 (2001)
- Bath-Hextall, F., Leonardi-Bee, J., Smith, C., et al.: Trends in incidence of skin basal cell carcinoma. Additional evidence from a UK primary care database study. *Int. J. Cancer* 121(9), 2105–2108 (2007)
- Black, H.S., Thornby, J.I., Wolf Jr., J.E., et al.: Evidence that a low-fat diet reduces the occurrence of non-melanoma skin cancer. *Int. J. Cancer* 62(2), 165–169 (1995)
- Bose, S., Morgan, L.J., Booth, D.R., et al.: The elusive multiple self-healing squamous epithelioma (MSSE) gene: further mapping, analysis of candidates, and loss of heterozygosity. *Oncogene* 25(5), 806–812 (2006)
- Box, N.F., Duffy, D.L., Irving, R.E., et al.: Melanocortin-1 receptor genotype is a risk factor for basal and squamous cell carcinoma. *J. Invest. Dermatol.* 116(2), 224–229 (2001)
- Boxman, I.L., Russell, A., Mulder, L.H., et al.: Case-control study in a subtropical Australian population to assess the relation between non-melanoma skin cancer and epidermodysplasia verruciformis human papillomavirus DNA in plucked eyebrow hairs. The Nambour Skin Cancer Prevention Study Group. *Int. J. Cancer* 86(1), 118–121 (2000)
- Brewster, D.H., Bhatti, L.A., Inglis, J.H., et al.: Recent trends in incidence of nonmelanoma skin cancers in the East of Scotland, 1992–2003. *Br. J. Dermatol.* 156(6), 1295–1300 (2007)
- Buettner, P.G., Raasch, B.A.: Incidence rates of skin cancer in Townsville, Australia. *Int. J. Cancer* 78(5), 587–593 (1998)
- Butler, G.J., Neale, R., Green, A.C., et al.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of actinic keratoses and squamous cell cancers of the skin. *J. Am. Acad. Dermatol.* 53(6), 966–972 (2005)
- Christenson, L.J., Borrowman, T.A., Vachon, C.M., et al.: Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years. *JAMA* 294(6), 681–690 (2005)
- Cleaver, J.E.: Cancer in xeroderma pigmentosum and related disorders of DNA repair. *Nat. Rev. Cancer* 5(7), 564–573 (2005)
- Corona, R., Dogliotti, E., D'Errico, M., et al.: Risk factors for basal cell carcinoma in a Mediterranean population: role of recreational sun exposure early in life. *Arch. Dermatol.* 137(9), 1162–1168 (2001)
- Couve-Privat, S., Bouadjar, B., Avril, M.F., et al.: Significantly high levels of ultraviolet-specific mutations in the smoothened gene in basal cell carcinomas from DNA repair-deficient xeroderma pigmentosum patients. *Cancer Res.* 62(24), 7186–7189 (2002)
- Cox, N.H., Eedy, D.J., Morton, C.A.: Guidelines for management of Bowen's disease: 2006 update. *Br. J. Dermatol.* 156(1), 11–21 (2007)
- Curry, J.L., Goulder, S.J., Nickoloff, B.J.: Occurrence of a basal cell carcinoma and dermatofibroma in a smallpox vaccination scar. *Dermatol. Surg.* 34(1), 132–134 (2008)
- Czarnecki, D., Meehan, C.J., Bruce, F., et al.: The majority of cutaneous squamous cell carcinomas arise in actinic keratoses. *J. Cutan. Med. Surg.* 6(3), 207–209 (2002)
- Dal, H., Boldemann, C., Lindelof, B.: Trends during a half century in relative squamous cell carcinoma distribution by body site in the Swedish population: support for accumulated sun exposure as the main risk factor. *J. Dermatol.* 35(2), 55–62 (2008)
- Daya-Grosjean, L., Sarasin, A.: The role of UV induced lesions in skin carcinogenesis: an overview of oncogene and tumor suppressor gene modifications in xeroderma pigmentosum skin tumors. *Mutat. Res.* 571(1–2), 43–56 (2005)
- de Villiers, E.M., Fauquet, C., Broker, T.R., et al.: Classification of papillomaviruses. *Virology* 324(1), 17–27 (2004)
- de Vries, E., Louwman, M., Bastiaens, M., et al.: Rapid and continuous increases in incidence rates of basal cell carcinoma in the southeast Netherlands since 1973. *J. Invest. Dermatol.* 123(4), 634–638 (2004)
- Duffield-Lillico, A.J., Slate, E.H., Reid, M.E., et al.: Selenium supplementation and secondary prevention of nonmelanoma skin cancer in a randomized trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 95(19), 1477–1481 (2003)
- English, D.R., Armstrong, B.K., Kricker, A., et al.: Case-control study of sun exposure and squamous cell carcinoma of the skin. *Int. J. Cancer* 77(3), 347–353 (1998)
- English, D.R., Armstrong, B.K., Kricker, A., et al.: Demographic characteristics, pigmentary and cutaneous risk factors for squamous cell carcinoma of the skin: a case-control study. *Int. J. Cancer* 76(5), 628–634 (1998)
- Epstein, E.H.: Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. *Nat. Rev. Cancer* 8, 743–754 (2008)
- Fan, H., Oro, A.E., Scott, M.P., et al.: Induction of basal cell carcinoma features in transgenic human skin expressing Sonic Hedgehog. *Nat. Med.* 3(7), 788–792 (1997)
- Feltkamp, M.C., Broer, R., di Summa, F.M., et al.: Seroreactivity to epidermodysplasia verruciformis-related human papillomavirus types is associated with nonmelanoma skin cancer. *Cancer Res.* 63(10), 2695–2700 (2003)
- Franceschi, S., Levi, F., Randimbison, L., et al.: Site distribution of different types of skin cancer: new aetiological clues. *Int. J. Cancer* 67(1), 24–28 (1996)
- Frost, C., Williams, G., Green, A.: High incidence and regression rates of solar keratoses in a queensland community. *J. Invest. Dermatol.* 115(2), 273–277 (2000)
- Frost, C.A., Green, A.C., Williams, G.M.: The prevalence and determinants of solar keratoses at a subtropical latitude (Queensland, Australia). *Br. J. Dermatol.* 139(6), 1033–1039 (1998)
- Gallagher, R.P., Hill, G.B., Bajdik, C.D., et al.: Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. I. Basal cell carcinoma. *Arch. Dermatol.* 131(2), 157–163 (1995)
- Glogau, R.G.: The risk of progression to invasive disease. *J. Am. Acad. Dermatol.* 42(1 pt 2), 23–24 (2000)