

2017年美国皮肤病学会《皮肤鳞状细胞癌管理指南》解读



朱路得, 王佩茹, 张国龙, 王秀丽

上海市皮肤病医院光医学治疗科, 同济大学医学院 (上海 200443)

【摘要】 皮肤鳞状细胞癌 (cutaneous Squamous Cell Carcinoma, cSCC) 是人类第二大常见的皮肤肿瘤。近年来, 其发病率在全球范围内呈逐年递增趋势。大多数 cSCC 经常规治疗可治愈, 但晚期 cSCC 进展快, 严重影响患者的生活质量, 甚至导致死亡。2017 年, 美国皮肤病学会 (American Academy of Dermatology, AAD) 基于大量循证医学证据制定了最新版的 cSCC 管理指南, 包括 cSCC 活检技术、组织病理学评估、临床分级分期、手术和非手术治疗、随访、复发的预防以及晚期 cSCC 管理。本文旨在对该指南进行简要介绍和解读。

【关键词】 皮肤鳞状细胞癌; 管理; 美国皮肤病学会; 指南; 解读

The interpretation of AAD guidelines for the management of cutaneous squamous cell carcinoma

ZHU Lude, WANG Peiru, ZHANG Guolong, WANG Xiuli

Institute of Photomedicine, Shanghai Skin Disease Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai, 200443, P.R.China

Corresponding author: WANG Xiuli, Email: wangxiuli_1400023@tongji.edu.cn

【Abstract】 Cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) is the second most common human skin tumor. In recent years, the incidence of cSCC is increasing annually. Although most cSCC is curable after basic treatment, the advanced cSCC progresses rapidly and poses a significant risk for the impact on quality of life and death. In 2017, the latest version of cSCC management guideline was developed by the American Academy of Dermatology (AAD) based on extensive evidence-based medical evidence, including cSCC biopsy techniques, histopathological assessment, clinical staging and grading, surgical and nonsurgical treatment, follow-up, recurrence prevention, and management of the advanced cSCC. The purpose of this article is to introduce and interpretate this guideline briefly.

【Key words】 Cutaneous squamous cell carcinoma; Management; American Academy of Dermatology; Guideline; Interpretation

2017 年, 美国皮肤病学会 (american academy of dermatology, AAD) 制定了最新版《皮肤鳞状细胞癌的管理指南》^[1] (以下简称 AAD 指南), 以便临床医生更好理解和执行皮肤鳞状细胞癌 (cutaneous squamous cell carcinoma, cSCC) 的规范化管理。AAD 指南主要涉及皮肤鳞癌, 不包括头颈部鳞癌和原位鳞癌 (鲍温病), 推荐了 cSCC 最优或最适的内外科治疗方案, 同时对肿瘤活检技术、分级分期、随访以及预防复发等方面都提出了最优建议。此外, AAD 指南并未详细介绍 cSCC 远处转移患者

的放化疗方案, 但针对该类患者的管理, 指南强烈推荐了多学科综合治疗 (multidisciplinary treatment, MDT) 和管理, 包含外科、内科、皮肤科、放射科、整形外科等。

AAD 指南系统检索了 1 120 篇发表于 PubMed 和 The Cochrane library 的 cSCC 相关临床英文文献, 检索时限为 1960 年 1 月到 2016 年 8 月。依据采用三分法对不同质量的研究方法 (随机对照研究、病例-对照研究、前瞻性/回顾性队列研究等) 证据的等级进行评估: I 级: 以患者为中心的高质量证据 (如衡量患者疗效或预后的证据: 包括发病率、死亡率、症状缓解、治疗成本的降低和生活质量等); II 级: 以患者为中心的有限质量证据;

Ⅲ级：其他证据，包括指南共识、推荐方案、病例报道或以疾病为导向的证据（如间接证据、生理、能或不能反映患者疗效改善的替代终点）。AAD指南中临床推荐级别源于最佳可用的证据等级（临床推荐级别 A：基于以患者为中心的高质量和非一致性证据推荐；B：基于以患者为中心的一般质量和非一致性证据推荐；C：基于共识、观点、病例研究或疾病导向的证据推荐）。

1 背景

cSCC 在非黑素瘤性皮肤肿瘤中的发病率仅次于基底细胞癌（basal cell carcinoma, BCC）。近年来，其发病率在全球范围内呈逐年递增趋势^[2]。在美国，男性 cSCC 终身发病风险为 9%~14%，女性为 4%~9%^[3]，每年新发患者约 2 000 000~4 000 000 人，相关死亡人数超 3 000 人^[4]。

相较于免疫抑制等其他危险因素，累积的日光照射（特别是童年和青年时期）是 cSCC 发病率升高的最重要危险因素，且有研究表明，肤色深浅与皮肤癌发生率呈反比关系（白种人最高、亚洲黄种人次之、黑种人最低）^[2]，因此 cSCC 好发于白种人种的日光暴露部位（头、颈和手背部等）。同时，AAD 指南指出，有色人种应警惕非日光暴露部位和慢性炎症部位发生 cSCC 的风险^[5]。

既往 AJCC（American Joint Committee on Cancer）和 NCCN（American Joint Committee on Cancer）指南为 cSCC 临床治疗方法的选择提供了大量循证医学证据。在此基础上，新版 AAD 指南讨论了预期生命有限的 cSCC 患者诊疗方案的选择和制定^[6,7]。诚然，健康有活力的非老年 cSCC 患者必然选择既能治愈疾病又能提高生活质量的治疗方法；而对于任何年龄段合并重大内科并发症的 cSCC 患者，一个远期疗效虽不高但能有效提高生活质量的治疗方法也是最适选择；甚至在有些情况下，经临床医生仔细斟酌后，cSCC 患者可能会选择单纯随访而非治疗。综上所述，AAD 指南在重申当前常规治疗的基础上，特别强调了一些尚未被广泛认可或循证医学证据不足的备选治疗方法和预防措施。因此，深入了解可用的 cSCC 综合治疗方案以及每种治疗方法所依据的循证医学证据对制定患者最适的个体化方案至关重要。

2 分级和分期

AAD 指南推荐：①级 cSCC 分级引用 NCCN 的肿瘤分类方法，以指导临床治疗；②指 cSCC 分

期参考 BWH 分期系统，以获得更精准的预后评估。

NCCN 中 cSCC 分类系统已相对成熟，可有效指导临床治疗，但目前为止尚无普遍认可的分期系统。2010 年 AJCC 第七版手册首次依据 cSCC 肿瘤最大径>2 cm、周围神经浸润、低分化或未分化等危险因素来进行 cSCC 分期，但多个研究评估后一致认为其不能精准提示预后，且缺乏差异性（不同肿瘤分型间的结局差异）、同质性（相同型别肿瘤结局相似）和单一性（结局与分型一致相关，随着分型的升高，结局变差）。在该分期中，大多数 cSCC 的不良结局出现在 T2 期而非 T3、T4 期，且 T2 期内危险因素的数量直接影响了预后，导致 T2 期内不同 cSCC 预后差别较大^[8]。第八版 AJCC 分期虽在此基础上做了改进，但其主要适用于头颈部鳞癌而非皮肤鳞癌。因此，有必要以更为精确的 cSCC 分期作为预后评估标准。2013 年，布列根和妇女医院（Brigham and Women's Hospital, BWH）的研究小组以 4 个临床和病理危险因素为基础，提出了新的 cSCC 分期系统，这些危险因素包括：① 肿瘤直径 ≥ 2cm；② 组织学低分化；③ 周围神经浸润；④ 肿瘤侵犯超过皮下脂肪层（骨浸润除外）。该分期将肿瘤分为 T1 期（0 个危险因素）、T2a 期（1 个危险因素）、T2b 期（2~3 个危险因素）和 T3 期（4 个或骨浸润）^[9]。AAD 指南认为 BWH 分期虽不像 AJCC 分期解决了区域淋巴或远处转移的分类问题，但它对 cSCC 的预后判断有更精准的指导作用。

3 活检

cSCC 疑似皮损的活检推荐策略：① cSCC 疑似皮损的活检方法有穿刺活检、切取活检和切除活检，活检方式的选择取决于疑似皮损的特点（形态和位置等）和医生的临床判断。② 活检的大小和深度应符合提供的临床信息，并满足病理报告要素的提取，以便准确诊断和指导治疗。③ 若最初的活检标本不足以进行准确诊断，可考虑重复活检。

目前尚未有文献报道 cSCC 皮损活检取材的最佳方法。鉴于 BCC 和 cSCC 的深度和解剖分布相似，AAD 指南认为，BCC 活检方式的研究结果也可能适于 cSCC。具体而言，绝大多数 cSCC 皮损采用穿刺或切取活检即可获得足够的组织学信息。但若怀疑肿瘤复发、深度浸润或有其他侵袭特征时，则可能需要更广泛的切除活检或多次活检。另外，活检方式的选择需要综合考虑患者的需求和医生的操作偏好，以最大程度减轻损伤。

4 临床和病理信息

cSCC 的诊断可分为临床诊断和病理诊断,前者是基于临床信息的整合做出的推测性诊断,后者是基于组织病理学的精确诊断(金标准)。但精确的病理诊断也依赖于临床信息的采集,比如人口统计学资料、临床表现和病史(表1)。病理活检除了提供疾病的诊断,还需包含分化程度、组织分型和侵袭程度等要点(表1)。AAD 指南特别强调了cSCC 患者临床信息的全面采集(临床医生)和组织病理的详细描述(病理专科医生),这些信息有助于cSCC 的分级和分期,对其临床治疗和预后评估有关键的指导意义,是患者个体化管理的重要基石。

5 手术治疗

cSCC 手术治疗的推荐策略:① 强烈推荐考虑了复发率、功能保留、患者预期和潜在不良反应的综合治疗方案(推荐等级:A级;证据等级:II级);② 对低危型的初发cSCC 可考虑刮除术和电干燥疗法,但头皮、腋窝等毛发覆盖部位需排除在外(推荐等级:B级;证据等级:II、III级);③ 对于低危型的原发cSCC,推荐行标准切除术,切除

范围为皮损边缘4 mm~6 mm,深度至皮下脂肪组织,且需行边缘的组织学评估(推荐等级:B级;证据等级:II级);④ 某些高危型cSCC 可选择性考虑标准切除,但在没有完整边缘评估的情况下需谨慎使用该治疗(推荐等级:B级;证据等级:II级);⑤ 高危型cSCC 推荐莫氏手术(推荐等级:B级;证据等级:II、III级);

目前,手术仍是cSCC 的首选治疗方法,包括外科标准切除、刮除术、电干燥法(curettage and electrodesiccation, C&E)和莫氏手术(Mohs micrographic surgery, MMS)。

cSCC 的临床特点是在可见的皮损边缘外有呈不对称延伸的亚临床皮损,因此手术切除肿瘤的同时需连同边缘红斑和周围看似正常的皮肤一同切除,切除范围大小视皮损严重程度而定。基于专家共识和有限的循证证据,AAD 指南建议低危型cSCC 可选择标准切除,切除范围为皮损边缘4 mm~6 mm 的“正常”皮肤,以达到95% 或以上的清除率^[10],切除应深至皮下脂肪组织,并对边缘行组织学评估;而对于高危型的cSCC,皮损边缘的切除范围尚无定论,若选择标准切除,应对切除边缘做完整的组织学评估以确保清除率,一般临床

表1 AAD 指南推荐的患者临床信息采集和病理报告要点

病理所需临床信息
强烈推荐
年龄
性别
皮损部位
复发皮损
一般推荐
皮损大小
免疫抑制
病史(特别是辐射、烧伤、器官移植)
病理报告所需包含项目
强烈推荐
分化程度(高分化、中分化、低分化和不分化)
侵袭性组织学亚型的存在(棘层松解型鳞癌、腺样鳞癌、癌肉瘤样鳞癌)
侵袭深度 Clark 分级
周围神经浸润
淋巴管浸润
侵及筋膜、肌肉或骨骼
高危因素的数量(厚度大于2 mm、Clark 分级IV或V级、低分化或不分化、唇黏膜或耳朵部位、周围神经浸润、淋巴浸润)
边缘状态
TNM 分级(AJCC)
一般推荐
炎症
肿瘤细胞线样浸润、单个细胞浸润、巢状浸
所侵犯的最大神经的直径

上多选择 MMS 而非标准切除。

MMS 是高危型 cSCC 手术治疗的首选方式,其优势在于精确切除确实含有肿瘤的皮损边缘而无需预防性扩切,能更大程度保留正常组织。同时,相较于其他手术方式,有文献报道 MMS 的 5 年复发率最低^[11]。然而, AAD 指南指出 MMS 也有局限性:一方面冰冻切片上难以观察到肿瘤侵袭性生长的病理模式,因此可能会限制手术的实施;另一方面, MMS 术中的组织块不能用于分子检测或进一步评估风险和其他特征,因此 AAD 指南建议在不影响 MMS 完整性的前提下,在术前或术中观察并记录 cSCC 高危因素和特征以便评估预后和指导术后管理。

C&E 治疗的疗效高度依赖于操作者^[12],现有证据表明其可应用于低危型初发 cSCC 的治疗。值得注意的是, AAD 指南强调毛发覆盖末端部位(头皮、腋窝等)不宜采用 C&E 治疗。

大多数 cSCC 经手术治疗后可痊愈,但也有部分患者(特别是免疫功能不全患者)会出现局部复发、周围神经浸润及区域淋巴结或远隔转移等情况。但迄今为止, cSCC 手术干预的相关循证医学证据薄弱,缺乏前瞻性临床试验证据^[13], AAD 指南推荐建议主要基于头颈部鳞癌的回顾性研究、共识或专家推荐。因此,临床选择最适治疗方案时,不宜简单依照 AAD 指南推荐实施单种手术治疗,而应在综合考虑复发率、功能保留、患者预期和潜在副反应的基础上制定患者个体化的综合治疗方案。

6 非手术治疗

cSCC 非手术治疗的推荐策略:①若低危型 cSCC 患者不能或不愿手术治疗,可选择放射治疗(如浅表放射治疗、近距离放射治疗、外部电子束治疗和其他传统的放射治疗形式),但治愈率可能相对较低(推荐等级: B、C 级;证据等级: II、III 级);②其他有效的治疗方法不能实行时,低危型 cSCC 也可考虑冷冻疗法(推荐等级: B 级;证据等级: II 级);③依据现有循证证据,不推荐单独使用局部治疗(咪喹莫特或 5-氟尿嘧啶)或光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)(推荐等级: C 级;证据等级: III 级);④目前缺乏足够的循证证据评价激光治疗和电子表面近距离放射治疗疗效(推荐等级: C 级;证据等级: III 级)

cSCC 治疗一般首选手术,特别对有潜在复发和转移可能的高危型患者。低危型患者若不能或不愿手术,也可选择非手术治疗。但需注意的是,

其疗效可能相对较差。非手术治疗包括 PDT、局部疗法、放射疗法、冷冻疗法和激光治疗,详述如下。

6.1 PDT

PDT 是一种应用光敏剂和光源的药物-医疗器械联合的新疗法,经典方法为先涂抹光敏剂,主要有 5-氨基酮戊酸(5-aminolevulinic acid, ALA)和氨基乙酰丙酸甲酯(methylamino-levulinate, MAL),避光封包一至数小时,弃去多余药物后给予光照(红光或蓝光)^[14,15]。但现有循证证据仍不足以支持 PDT 疗法,仅有少数病例报道应用刮除术和手术治疗高危 cSCC 同时可辅以 PDT^[13,16,17],且 PDT 在联合治疗中的具体作用仍不确定。但同时有研究报道了个别高分化 cSCC 在 PDT 治疗后反而恶化的案例^[18]。因此 AAD 指南不推荐单独使用 PDT 进行治疗。

6.2 外用药物治疗

仅有少数病例报道采用外用药物(5-氟尿嘧啶或咪喹莫特)治疗 cSCC。长期使用 5-氟尿嘧啶会使患者出现红斑和糜烂等副作用,降低患者依从性,从而影响疗效。而咪喹莫特也存在相似的副作用,且大范围使用咪喹莫特也有可能引起流感样症状和疲劳等全身症状。因此, AAD 指南不推荐单独使用局部外用药物治疗。

6.3 放射治疗

放射疗法可单独治疗或辅助治疗 cSCC,治愈率虽较手术低,但也能平稳控制肿瘤且不留瘢痕。因此, AAD 指南认为当患者不能或不愿手术时可行放射治疗,特别是对有周围神经浸润或其他较高区域或远处转移风险的初发 cSCC 患者,可选择手术辅以放疗。

6.4 冷冻治疗

鉴于此方法缺乏肿瘤边缘的组织学评估和对亚临床皮损的风险控制,因此,只有当其他有效的治疗方法均无效或无法应用时才可选择该方法。

6.5 激光治疗

仅有极少的文献报道使用激光治疗 cSCC^[13],因此 AAD 指南不推荐激光治疗。

7 cSCC 转移患者的管理

局部晚期或转移 cSCC 的管理推荐方案:①管局部淋巴结转移患者可推荐手术切除联合或不联合辅助性放疗和系统治疗,不能手术患者可考虑综合性放化疗(推荐等级: B 级;证据等级: II 级);②;有限证据表明表皮生长因子抑制剂和

顺铂治疗转移性肿瘤有效,可考虑将其作为单一药物治疗或综合治疗应用(推荐等级: B级;证据等级: I、II级);③局部或远处转移患者推荐行个体化的多学科综合治疗和管理(推荐等级: A级;证据等级: III级),某些情况下,转移情况未知的晚期 cSCC 患者也可采用多学科治疗和管理;④多晚期患者应予以最好或相对较好的支持和姑息治疗以缓解症状并最大限度地提高生活质量(推荐等级: A级;证据等级: III级)。

有研究发现, cSCC 的转移风险约为 4%^[19]。在免疫抑制人群中,特别是接受过实体器官移植患者(solid organ transplant recipient, SOTR)的转移率升高了约 2~3 倍^[20]。最主要的转移方式为过境和区域淋巴结转移,其次是远隔转移。AAD 指南特别强调了对该类患者个体化 MDT 和管理的理念及以缓解症状和改善生活质量为目的的姑息治疗和人文关怀。

8 远期随访和降低未来皮肤癌发生风险

cSCC 远期随访和降低未来皮肤癌风险的推荐方案:①初次诊断 cSCC 后,每年需至少随访 1 次监测是否有新的角质形成细胞癌和黑素瘤(推荐等级: A级;证据等级: I级);②建议有 cSCC 病史的患者应学会皮肤自我检查和防晒(推荐等级: A级;证据等级: III级);③不推荐有 cSCC 病史的患者口服和局部应用维甲酸(如维 A 酸、维生素 A、阿维 A 和异维 A 酸)来降低新的角质形成细胞癌的发生率(不推荐等级: A级;证据等级: I、II级)。而对 SOTR 患者而言,仅阿曲汀可能有效(推荐等级: B级;证据等级: I级);④不推荐有 cSCC 病史的患者膳食补充硒和 β -胡萝卜素来降低新的角质形成细胞癌的发生率(推荐等级: A级;证据等级: I级);⑤未有足够的证据证实口服烟酰胺,盐酸依氟鸟氨酸(DFMO)或塞来昔布能预防 cSCC(推荐等级: A、B级;证据等级: I级)。

有研究发现, NMSC 初发和复发后 5 年再发率分别为 40.7% 和 82%, 10 年再发率则分别为 59.6% 和 91.2%^[21]。也有研究认为包括 cSCC 在内的 NMSC 初发会增加患者罹患黑色素瘤的风险,但暂未有确切的流行病学数据^[22]。因此 AAD 指南建议,远期随访 cSCC 患者和降低未来皮肤癌风险中最为重要的是定期院内随访和长期自我检查及防晒。院内随访频率可根据患者 cSCC 分级和分期评估调整;教会患者自我检查或家属检查是一个既

能获得额外效果又节约医疗资源的方法,有利于在肿瘤发生早期及时发现和治疗^[23];另外,物理和化学防晒的正确使用可减少单位时间内紫外线的照射量从而降低皮肤癌的发生风险^[24]。

9 小结与展望

AAD 指南以 cSCC 疾病管理为核心概念,在 cSCC 临床信息收集、组织学评估和治疗等方面均提出了建议,尤其强调了规范化的多学科综合治疗和管理,旨在为 cSCC 患者提供最优、最适的个体化治疗方案。但多数推荐方案仅建立在头颈部鳞癌的回溯性研究、专家共识和推荐的证据基础上,证据质量和数量均不足,因此仍需大量高质量的前瞻性、多中心临床研究进一步证实和推广。

参考文献

- 1 Work Group; Invited Reviewers, Kim JYS. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*, 2018, 78(3): 560-578.
- 2 Leiter U, Eigentler T, Garbe C. Epidemiology of skin cancer. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 810: 120-140.
- 3 Miller DL, Weinstock MA. Nonmelanoma skin cancer in the United States: incidence. *J Am Acad Dermatol*, 1994, 30(5 Pt 1): 774-778.
- 4 Karia PS, Han J, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the United States, 2012. *J Am Acad Dermatol*, 2013, 68(6): 957-966.
- 5 Agbai ON, Buster K, Sanchez M, *et al.* Skin cancer and photoprotection in people of color: a review and recommendations for physicians and the public. *J Am Acad Dermatol*, 2014, 70(4): 748-762.
- 6 Linos E, Schroeder SA, Chren MM. Potential overdiagnosis of basal cell carcinoma in older patients with limited life expectancy. *JAMA*, 2014, 312(10): 997-998.
- 7 Fosko SW. Counterpoint: Limited life expectancy, basal cell carcinoma, health care today, and unintended consequences. *J Am Acad Dermatol*, 2015, 73(1): 162-164.
- 8 Karia PS, Morgan FC, Califano JA, *et al.* Comparison of tumor classifications for cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck in the 7th vs 8th edition of the AJCC cancer staging manual. *JAMA Dermatol*, 2017, 154(2): 175-181.
- 9 Jambusaria-Pahlajani A, Kanetsky PA, Karia PS, *et al.* Evaluation of AJCC tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma and a proposed alternative tumor staging system. *JAMA Dermatol*, 2013, 149(4): 402-410.
- 10 Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*, 1992, 27(2 Pt 1): 241-248.
- 11 Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, *et al.* Cutaneous squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery in Australia I. Experience over 10 years. *J Am Acad Dermatol*, 2005, 53(2): 253-260.

- 12 Goldman G. The current status of curettage and electrodesiccation. *Dermatol Clin*, 2002, 20(3): 569-578.
- 13 Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W, *et al*. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. *BMJ*, 2013, 347: f6153.
- 14 Roozeboom MH, Aardoom MA, Nelemans PJ, *et al*. Fractionated 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy after partial debulking versus surgical excision for nodular basal cell carcinoma: a randomized controlled trial with at least 5-year follow-up. *J Am Acad Dermatol*, 2013, 69(2): 280-287.
- 15 Roozeboom MH, Arits AH, Mosterd K, *et al*. Three-year follow-up results of photodynamic therapy vs. fluorouracil for treatment of superficial basal cell carcinoma: a single-blind, noninferiority, randomized controlled trial. *J Invest Dermatol*, 2016, 136(8): 1568-1574.
- 16 Jambusaria-Pahlajani A, Ortman S, Schmults CD, *et al*. Sequential curettage, 5-fluorouracil, and photodynamic therapy for field cancerization of the scalp and face in solid organ transplant recipients. *Dermatol Surg*, 2016, 42(Suppl 1): 566-72.
- 17 Wang Y, Yang Y, Yang Y, *et al*. Surgery combined with topical photodynamic therapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the lip. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2016, 14: 170-172.
- 18 Kwiek B, Schwartz RA. Keratoacanthoma (KA): an update and review. *J Am Acad Dermatol*, 2016, 74(6): 1220-1233.
- 19 Brantsch KD, Meisner C, Schonfisch B, *et al*. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol*, 2008, 9(8): 713-720.
- 20 Cooper JZ, Brown MD. Special concern about squamous cell carcinoma of the scalp in organ transplant recipients. *Arch Dermatol*, 2006, 142(6): 755-758.
- 21 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. *JAMA Dermatol*, 2015, 151(4): 382-388.
- 22 Song F, Qureshi AA, Giovannucci EL, *et al*. Risk of a second primary cancer after non-melanoma skin cancer in white men and women: a prospective cohort study. *PLoS Med*, 2013, 10(4): e1001433.
- 23 Robinson JK, Wayne JD, Martini MC, *et al*. Early detection of new melanomas by patients with melanoma and their partners using a structured skin self-examination skills training intervention: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*, 2016, 152(9): 979-985.
- 24 Green AC, Williams GM, Logan V, *et al*. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol*, 2011, 29(3): 257-263.

收稿日期: 2018-02-07 修回日期: 2018-03-29
本文编辑: 樊斯斯