

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.02.034

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.02.034>

局部外用药物治疗皮肤癌的研究进展

于慧雯 综述 柏冰雪 审校

(哈尔滨医科大学附属第二医院皮肤科，哈尔滨 150000)

[摘要] 皮肤癌为皮肤恶性病变的总称，主要包括基底细胞癌、皮肤鳞状细胞癌和恶性黑色素瘤。治疗方法主要包括冷冻、激光、电烧灼、放射治疗、化学药物治疗、局部药物、手术切除等，其中手术切除通常为治疗皮肤癌的理想疗法，但由于病灶数量、大小、部位不定，患者耐受情况不一和疾病复发率问题，在手术方案的选择上具有一定的限制性。局部外用药物治疗能使肿瘤部位的药物水平升高，可用于多发性或大面积皮损，同时与全身药物相比具有更小的潜在毒性，是目前治疗皮肤癌的研究热点。

[关键词] 局部治疗；基底细胞癌；鳞状细胞癌；黑色素瘤

Research progress of topical drugs for skin cancer

YU Huiwen, BAI Bingxue

(Department of Dermatology, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

Abstract Skin cancer is the general term for malignant lesions of the skin, mainly including basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma of the skin and malignant melanoma. Treatment mainly includes freezing, laser, electric cauterization, radiation and chemotherapy, local medication, surgery, etc., and surgical resection for the treatment of skin cancer is usually regarded as an ideal therapy. However, because the quantity of lesion, size, site and patient tolerance is different combined with the potential disease recurrence problem, the choice of operation scheme has certain restriction. Topical drug therapy can increase the drug level at the tumor site, which can be used for multiple or large skin lesions, and has less potential toxicity compared with systemic drugs. Therefore, it is a research hotspot in the treatment of skin cancer.

Keywords topical treatments; basal cell carcinoma; cutaneous squamous cell carcinoma; melanoma

皮肤癌是白种人最常见的癌症。澳大利亚是世界上皮肤癌发病率最高的国家。流行病学显示：2018年全球估计有300/10万皮肤癌患者^[1]。当今由于环境污染等不良因素的影响，我国皮肤癌发病率呈逐年上升趋势^[2]。皮肤癌主要分为基

底细胞癌(basal cell carcinoma, BCC)、皮肤鳞状细胞癌(cutaneous squamous cell carcinoma, cSCC)和黑色素瘤。其中BCC根据临床表现主要分为表浅型、结节型和硬化型，cSCC以日光性角化病(actinic keratosis, AK)的癌前病变为主，黑色素瘤

以原位黑色素瘤和恶性雀斑样痣(lentigo maligna, LM)多见。

目前皮肤癌的治疗方法首选手术切除。手术切除在大多数情况下治疗效果显著,但在选择手术方案时常受到其他因素的限制,包括患者的合并症、病灶的解剖部位及组织的耐受性。当患者拒绝手术或存在手术禁忌证时,局部治疗或许是更适合的治疗手段。局部用药可使病灶药物水平升高,潜在毒性更小。因此局部治疗常适用于局部癌变或多发大面积病变。

1 皮肤癌常用局部外用药物

1.1 5-氟尿嘧啶

5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)属嘧啶类似物,是一种抗肿瘤的高效抗代谢药物。它通过辅酶5,10-亚甲基四氢叶酸与胸腺嘧啶合成酶结合,抑制脱氧嘧啶核苷酸转化为胸腺嘧啶核苷酸,从而干扰DNA的合成,诱导肿瘤细胞凋亡。

5-FU(5%乳膏)是经美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)注册的,目前最常用于表浅型BCC的局部治疗药物^[3]。虽然该药被广泛使用,但对其疗效却少有研究。一名55岁的面部多灶性BCC男性患者接受局部5% 5-FU软膏每日2次涂抹,8周后皮损脱落无硬结,并残留有轻度的病灶周围红斑,6个月内无复发^[3]。另一项随机对照试验^[4]选取601例表浅型BCC患者,分为5-FU组、甲氨基乙酰丙酸光动力疗法(methylaminolevulinate photodynamic therapy, MAL-PDT)组和咪喹莫特(imiquimod, IMQ)组,5-FU组使用5-FU乳膏每日2次,共4周,MAL-PDT组使用MAL2次,每次间隔1周,IMQ组咪喹莫特乳膏每日1次,共6周)。5-FU组总治愈率为80.1%,MAL-PDT组为72.8%,IMQ组为83.4%。最近发表的一项随访5年的研究^[5]发现:5-FU组中70.0%、MAL-PDT组中62.7%和IMQ组中80.5%的患者未出现复发。因此5-FU可以考虑应用于表浅型BCC中低风险部位且不能进行手术的小病变,但治疗后需坚持长期随访。

与BCC相同,0.5%~5% 5-FU乳膏在治疗AK或原位cSCC(又称鲍温病)中疗效确切。一项大规模(932例)随机双盲对照试验发现:5% 5-FU乳膏每天2次,持续4周可使38%的AK患者病灶完全清除^[6]。虽然5% 5-FU乳膏常用于临床,但另一项研究^[7]表明:1 051例AK患者接受0.5% 5-FU乳膏治疗(不超过6周)后,平均病灶数减少了约70%,89%的患者

疗效评价为优,同时耐受性高达87%。值得关注的是,0.5% 5-FU和10%水杨酸联合疗法对位于面部和头皮处的AK也显示出较好的疗效^[8]。有研究^[9]发现此联合疗法可使53%的患者AK病变清除,且发生的不良事件大多数为低度。综上所述,5-FU单一用药有效,与其他药物联合使用的效果也在不断地探索中。

早期有关5-FU治疗黑色素瘤的研究^[10]均显示出良好的初始反应,但所有患者均复发。最近5-FU联合IMQ治疗5名患者的30处病变(5-FU早上使用,IMQ晚上使用,每周5天),治疗后有63%的病变完全清除,这说明联合用药可能对黑色素瘤有更好的疗效。

1.2 IMQ

IMQ是TOLL样受体7,8激动剂,可激活核转录因子κB释放多种细胞因子和趋化因子,包括肿瘤坏死因子、干扰素-α、干扰素-γ和多种白细胞介素。这些因子通过诱导自身免疫反应产生IMQ介导的抗肿瘤反应^[11]。最近的证据也表明了IMQ具有抗血管生成的特性^[12]。IMQ最初在1997年被FDA注册用于肛周和生殖器疣的治疗,但后来也用于治疗皮肤肿瘤^[11]。

目前只有5% IMQ乳霜被批准用于表浅型BCC的治疗,标准治疗方案为每周5次,持续6周。早期的两项随机试验检测了5% IMQ乳膏标准治疗表浅型BCC的使用效果^[13]。12周后显示每周5次治疗的清除率为82%,而每周7次治疗的清除率为79%。最近的一项研究^[5]发现100例表浅型BCC患者使用IMQ治疗1年后治愈率达83.5%,并且在5年的随访中有80.5%的患者未见复发。但IMQ的疗效仍然不如外科手术切除。3年的随访显示,手术组治愈率为98%,而IMQ组为84%^[14],而且接受手术的患者中有97.7%没有复发的迹象^[15]。因此,IMQ可能更适用于低风险部位的表浅型BCC治疗。

局部IMQ也可有效地用于治疗AK。一项试验纳入了65例AK患者进行连续8天,至少8次的5% IMQ乳膏治疗,结果显示AK的完全缓解率为52.3%,部分缓解率为75.4%,病灶的数量显著降低和范围显著缩小^[16]。随后另一项试验^[17]中,40例AK患者(55个病灶)接受了5% IMQ局部治疗,并根据临床/组织病理学变化评估IMQ治疗AK的疗效。结果显示不同临床分型的AK患者的完全缓解率分别为85.4%(红斑型)和46.2%(角化过度型),不同组织病理学分型的完全缓解率分别为80.0%(肥厚型),81.8%(萎缩型)和42.9%(鲍温病)。由此得出

确定AK的临床和组织病理学类型对于选择治疗方法很重要, 对于临床分型为红斑型或组织病理学分类为萎缩型或肥厚型的AK, 使用IMQ局部治疗将更为有效^[17]。然而根据另外一项研究^[18]表明: 使用5% IMQ治疗后, 42.6%的AK患者至少有一个病灶复发, 这说明局部IMQ似乎无法解决AK的复发问题。最近, FDA批准了2.5%和3.75%的IMQ制剂可用于AK的治疗。这些产品在保证疗效的同时, 还能减少皮肤的不良反应, 因此可在大面积病变中使用^[19-20]。目前IMQ和5-FU联合治疗难治性AK已成为的研究热点。

首次报道IMQ用于LM治疗是在2000年, 1名患有LM的88岁男性使用IMQ每天1次, 每周3次, 治疗7个月后, 病灶完全清除, 9个月的随访中也没有发现复发的迹象^[21]。随后的研究报告IMQ的长期疗效。有3项研究报道了IMQ每日治疗LM或原位黑色素瘤的有效率为93%~100%, 且复发率极低^[22-24]。但IMQ治疗LM的剂量、疗程尚未达成共识。研究中的大多数受试者每天使用IMQ至少12周, 少数受试者药物应用期较短(6周), 但均可达到70%以上的完全清除率, 34个月的随访中也未见复发^[25]。此外, 部分患者由于IMQ引起的炎症反应而未坚持每日用药, 如1例下眼睑LM患者每3天给予IMQ治疗, 6周后病灶完全清除, 6个月随访也未见复发^[26]。类似的是, 1名患者在94 d的疗程中有22 d未进行IMQ治疗, 治疗后4年仍无复发^[27]。因此, 是否遵循每日用药有待考究。

1.3 PDT

PDT最近已被用于皮肤癌治疗。目前通常选择5-氨基酮戊酸散(5-aminolevulinic acid, ALA)或它的甲基衍生物作为光敏剂, 在特定波长的光作用下被激活, 产生并释放活性氧, 破坏细胞膜, 使其代谢功能障碍, 最终导致细胞死亡^[28]。与其他BCC亚型相比, 表浅型BCC似乎对PDT更加敏感。多项研究^[29-30]表明其治愈率为70%~100%。在复发率方面, 196例表浅型BCCs的随机试验中MAL-PDT(2次, 间隔1周)和手术切除疗效的比较表明, 12个月后随访的复发率分别为9%和0%^[31]。另一项601例表浅型BCCs的随机对照试验中各治疗组的5年随访显示: PDT(2次, 间隔1周)治疗后复发率远远低于IMQ和5-FU(PDT为62.7%, IMQ为80.5%, 5-FU为70.0%)^[5]。除此之外, 表浅型BCC较结节性BCC更易发生PDT反应^[4]。

PDT也被用于治疗AK、cSCC。20% ALA-蓝光PDT和10% ALA-红光PDT已被批准用于多个地区

的AKs治疗, 16.8% MAL-红光PDT也在美国被批准用于治疗AKs和鲍温病。虽然ALA/MAL-PDT具有较好的耐受性, 但可产生疼痛和红斑等不良反应, 这导致部分患者无法坚持完成整个疗程^[32]。更重要的是, 复发率高也是该治疗方法的一个严峻问题。一项III期研究(243例)^[33]发现: 在接受20%ALA-PDT治疗(2次, 间隔8周)12周后89%的AKs患者病情明显好转, 在随后的IV期试验(101例)中, 虽然在接受ALA-PDT治疗(1次, 60%患者间隔1个月进行第二次治疗)4个月后有86%AKs治愈, 但在长时间的随访中发现有19%的患者出现了复发的情况^[34]。在治疗cSCC方面, ALA/MAL-PDT(2次, 间隔2周)均有效, 治疗6个月后70%以上的患者病灶完全清除^[35]。然而另一项研究^[36]表明: 虽然经MAL/PDT(1次/周, 共3个月)治疗的89%的病灶在3个月后完全清除, 但其中53.8%在43.5个月后复发。因此, PDT对cSCC的治疗效果不一, 需要进一步的研究来解决在原位SCC中使用PDT的问题, 以减少治疗后病变的复发。

由于ALA对皮肤的渗透率较低, 因此ALA-PDT对黑色素瘤的治疗还有待证实。ALA-PDT治疗转基因小鼠黑色素瘤模型没有实际疗效, 也未能阻止肿瘤转移^[37]。然而, 最近的一项研究^[38]在自发转移的黑色素瘤异体移植模型中发现: 包裹在透明质酸纳米颗粒中的ALA与PDT联合使用治疗有效率为83%, 并阻止了肿瘤转移。ALA的另一种纳米制剂目前正用于LM试验中, 但尚未公布结果。

1.4 甲基丁烯酸酯

甲基丁烯酸酯(ingenol mebutate, IM)是利奥制药公司开发的一种蛋白激酶C的强效激活剂, 商品名为Picato。IM于2012年经FDA注册用于局部治疗AK^[39]。在研发药物的初始阶段, 研究者已发现IM会通过激活蛋白激酶C, 刺激炎症反应, 包括细胞因子/趋化因子介导的中性粒细胞募集到肿瘤细胞, 导致线粒体肿胀, 造成原发性坏死导致细胞死亡。最初认为其发病机制为通过活性氧生成增强抗体依赖性细胞毒性使中性粒细胞内流来预防肿瘤复发。然而, 最近的数据表明, 此类抗癌反应是以白介素-1为基础的TOLL样受体信号转导完成。同时, IM也被证明可以通过类似的机制靶向破坏肿瘤血管系统。与5-FU、IMQ和PDT相比, IM疗程较短, 只需2~3 d, 这使患者更容易进行自我管理和坚持治疗。临床试验研究^[40-41]显示良好的耐受性, 疗效显著且不良反应

小。一项III期试验^[42](547例面部/头皮AKs和458例躯干/肢体AKs)表明: IM治疗导致病变部分清除率为49.1%~63.9%, 完全清除率为34.1%~42.2%, 明显高于安慰剂对照组(3.7%~4.7%)。因此, IM可能与5-FU和IMQ疗效相近。然而, 最近的一项IV期研究发现IM治疗存在较高的复发率^[43]。这项大型随机对照试验(624例AKs)比较了5% 5-FU, 5% IMQ, MAL-PDT和0.015% IM的治疗效果。尽管使用0.015% IM治疗的依从性水平极高(98.7%), 但12个月后复发率接近72%, 这与5-FU(25.3%)、IMQ(46.1%)和MAL-PDT(62.3%)形成了鲜明的对比。因此IM治疗或许应在其他治疗方式不可用或患者难以坚持给药计划的情况下使用。

虽然IM被批准用于治疗AK, 但它目前还没有被批准用于治疗基底细胞癌。IM已被用于治疗拒绝手术的老年面部黑色素瘤, 但仍存在复发问题。1例曾接受IMQ治疗的LM老年女性在完成IM治疗3个月后出现复发^[44]。另一个临床试验^[45]使用IM治疗手术失败或拒绝手术的面部LM, 仅有2例(17%)完全缓解, 且其中1例在1年内复发。综上所述, 虽然IM可能有助于AK和BCC的治疗, 但作为单一药物对LM的疗效甚微。

1.5 维甲酸

维甲酸在皮肤病领域具有广泛的应用历史, 常用于治疗痤疮、银屑病、皮肤的老化和损伤。维甲酸与核受体相互作用后被激活, 通过维甲酸信号通路作用于特异性靶基因, 从而影响细胞过程。虽然维甲酸治疗皮肤癌目前未被批准, 但它们已经被使用于相关试验中。一项临床研究^[46]检测了0.1%他扎罗汀凝胶(每日1次, 8个月)用于表浅型BCC或结节型BCC的治疗效果, 结果显示13例表浅型BCCs中有11例病灶消失, 17例结节型BCCs中有5例病灶消失。然而, 与所有的局部治疗相同的是, 没有证据表明维甲酸可以预防黑色素瘤的转移。

2 BCC 新型局部外用药物

2.1 儿茶素类

儿茶素类物质是茶树叶标准化提取物。提取物是儿茶素、表没食子儿茶素和没食子酸酯的混合物, 占总多酚含量的55%。儿茶素类最初被批准用于治疗肛周和外生殖器疣^[47]。目前根据已知的儿茶素作用方式以及没食子酸酯对细胞信号的影响局部外用或口服补充儿茶素类可以预防皮肤癌

的发生^[48]。然而, 一项随机临床试验^[49](42例表浅型BCCs)显示: 局部应用10%儿茶素与使用安慰剂比较, 痘灶清除率无显著差异。该研究认为, 儿茶素类药物疗效缺乏可能是由于细胞对药物活性因子的吸收不足导致。

2.2 BIL-010t

BIL-010t是一种以nfP2X7为靶点的多克隆抗体。nfP2X7是ATP钙通道P2X7的一个变体, 其表位可与隐藏于正常细胞中的癌细胞抗体结合。局部使用含有10%山羊抗体nfP2X7乳膏, 每天2次, 持续28 d, 可使65%表浅型BCC患者的病灶缩小^[50]。目前, 局部应用BIL-010t治疗局部进展性BCC已成为研究热点。

2.3 Patidegib

Patidegib又称为Saridegib或IPI-926, 是天然生物碱环巴胺的半合成衍生物, Hedgehog信号通路的一个组成部分。细胞中Patched受体蛋白1发生基因突变, 激活Hedgehog信号通路中Smoothen蛋白的表达是BCC的主要发病机制, 而Patidegib可作为Hedgehog信号通路的拮抗剂, 通过抑制Smoothen蛋白受体, 避免肿瘤的发生^[51]。Gorlin综合征又称痣样基底细胞癌综合征, 是一种以Patched受体蛋白1突变为特征的遗传病。局部使用Patidegib凝胶治疗后的Gorlin综合征患者出现新发病灶的概率比安慰剂对照组减少3倍^[52]。

3 AK/cSCC 新型局部药物

3.1 姜辣素

姜辣素是生姜中的一种主要成分。它最初在小鼠皮肤癌模型中显示出强大的抗肿瘤活性^[53]。虽然有学者^[54]正在探讨口服姜辣素预防结直肠癌的效果, 但目前尚无研究其作为局部治疗在预防原位AK/cSCC中的作用。

3.2 姜黄素

姜黄素主要从姜黄根茎中分离提取, 具有多种药理活性, 如抗炎、抗氧化和抗肿瘤等, 可在多种医学领域中发挥有益的作用^[55]。在早期的临床试验中发现, 局部应用姜黄素可改善皮肤癌的瘙痒症状, 并可使10%的患者的病变减少^[56]。进一步的实验^[57]表明: 姜黄素在cSCC小鼠模型中也具有抗肿瘤作用。虽然姜黄素稳定性和药代动力学参数较差, 但已有研究^[58]发现姜黄素在含有人鳞

状细胞癌细胞的异种移植模型中可显示出疗效。局部应用姜黄素可避免药物的不稳定性和低生物利用度, 为疾病的治疗提供临床效益。

3.3 没食子酸酯

如上所述, 没食子酸酯作为儿茶素类物质的一种, 可作为一种抗炎/抗氧化剂来防止紫外线B诱发的皮肤癌变。它在小鼠模型中对UVB导致的非恶性角化瘤和cSCC均具有保护作用^[59]。然而, 目前未有评估没食子酸酯作为局部治疗皮肤癌效果的临床研究。

3.4 桦木酸

桦木酸及其相关分子包括桦木素、齐墩果酸、黄豆醇和红血球醇, 它们都是天然存在的五环三萜类化合物, 存在于白桦树的树皮中。其中桦木酸已被发现在体外具有抗肿瘤特性。最近的一项研究^[60]对14例AK患者进行局部应用以白桦素为基础成分的油凝胶治疗。3个月后, 64%的AK患者病灶清除。然而, 在另一项随机试验^[61]发现: 桦木酸配方制剂对AK清除率最低, 且与治疗频率无关。因此, 还需进一步的试验来了解局部应用桦木酸配方制剂在治疗AK方面是否有效。

4 结语

综上所述, 尽管目前针对皮肤癌的药物研发较少, 但开发和利用新型外用药物治疗皮肤癌仍有相当大的空间, 特别是近期在外用给药技术方面取得了巨大进展。虽然面对难治型高风险皮肤癌如cSCC和黑色素瘤, 局部药物制剂的开发或许缺乏实用价值, 但今后可将研发重点放在治疗低风险病变如AK和表浅型BCC的天然制剂中。目前, 5-FU对低侵袭性皮肤癌的疗效甚好, 似乎阻碍了人们进一步探索天然或合成的新型制剂, 但随着医疗研究的发展, 相信会有更多的新型药物用于皮肤癌。

参考文献

1. 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.
2. 龙柳伊, 祝捷, 何玉丹. 皮肤癌的中医外治法现代研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2019, 18(76): 55-56.
- a) Long Liuyi, Zhu Jie, He Yudan. Modern research progress of external therapy of skin cancer in traditional Chinese medicine[J]. World Latest Medicine Information, 2019, 18(76): 55-56.
3. Naik MP, Mehta A, Abrol S. Topical 5% 5-fluorouracil in the treatment of multifocal basal cell carcinoma of the face: A novel chemotherapeutic approach[J]. Orbit, 2016, 35(6): 352-354.
4. Arits AH, Mosterd K, Essers BA, et al. Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell carcinoma: a single blind, non-inferiority, randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(7): 647-654.
5. Jansen MHE, Mosterd K, Arits AHMM, 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.
6. Pomerantz H, Hogan D, Eilers D, et al. Long-term efficacy of topical fluorouracil cream, 5%, for treating actinic keratosis: a randomized clinical trial[J]. JAMA Dermatol, 2015, 151(9): 952-960.
7. Szeimies RM, Dirschka T, Prechtel A, et al. Efficacy of low-dose 5-fluorouracil/ salicylic acid in actinic keratoses in relation to treatment duration[J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2015, 13(5): 430-438.
8. Herranz P, Morton C, Dirschka T, et al. Low-dose 0.5% 5-fluorouracil/10% salicylic acid topical solution in the treatment of actinic keratoses[J]. J Cutan Med Surg, 2016, 20(6): 555-561.
9. Iglesias-Puzas A, Batalla A, Suh-Oh HJ, et al. 0.5% 5-fluorouracil/10% salicylic acid for the treatment of distal actinic keratoses under daily practice conditions[J]. J Drugs Dermatol, 2019, 18(3): 285-288.
10. Florin V, Desmedt E, Vercambre-Darras S, et al. Topical treatment of cutaneous metastases of malignant melanoma using combined imiquimod and 5-fluorouracil[J]. Invest New Drugs, 2012, 30(4): 1641-1645.
11. Voiculescu VM, Lisievici CV, Lupu M, et al. Mediators of inflammation in topical therapy of skin cancers[J]. Mediators Inflamm, 2019, 2019: 8369690.
12. Dias MF, Figueiredo BCP, Teixeira-Neto J, et al. In vivo evaluation of antitumoral and antiangiogenic effect of imiquimod-loaded polymeric nanoparticles[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 103: 1107-1114.
13. Geisse J, Caro I, Lindholm J, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from two phase III, randomized, vehicle-controlled studies[J]. J Am Acad Dermatol, 2004, 50(5): 722-733.
14. Bath-Hextall F, Ozolins M, Armstrong SJ, et al. Surgical excision versus imiquimod 5% cream for nodular and superficial basal-cell carcinoma (SINS): a multicentre, non-inferiority, randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(1): 96-105.
15. Williams HC, Bath-Hextall F, Ozolins M, et al. Surgery versus 5%

- imiquimod for nodular and superficial basal cell carcinoma: 5-year results of the SINS randomized controlled trial[J]. *J Invest Dermatol*, 2017, 137(3): 614-619.
16. Serra-Guillén C, Nagore E, Llombart B, et al. A 12-day course of imiquimod 5% for the treatment of actinic keratosis: effectiveness and local reactions[J]. *Actas Dermosifiliogr*, 2018, 109(3): 248-253.
17. Yu A, Tanizaki H, Kokunai Y, et al. Association between the clinical and histopathological classifications of actinic keratosis and the efficacy of topical imiquimod treatment[J]. *J Dermatol*, 2018, 45(4): 496-500.
18. Lee PK, Harwell WB, Loven KH, et al. Long-term clinical outcomes following treatment of actinic keratosis with imiquimod 5% cream[J]. *Dermatol Surg*, 2005, 31: 659-664.
19. Benati E, Longhitano S, Pampena R, et al. Digital follow up by means of dermatoscopy and reflectance confocal microscopy of actinic keratosis treated with Imiquimod 3.75% cream[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020, 34(7): 1471-1477.
20. Bubna AK. Imiquimod—its role in the treatment of cutaneous malignancies[J]. *Indian J Pharmacol*, 2015, 47(4): 354-359.
21. Ahmed I, Berth-Jones J. Imiquimod: a novel treatment for lentigo maligna[J]. *Br J Dermatol*, 2000, 143(4): 843-845.
22. Kirtschig G, van Meurs T, van Doorn R. Twelve-week treatment of lentigo maligna with imiquimod results in a high and sustained clearance rate[J]. *Acta Derm Venereol*, 2015, 95(1): 83-85.
23. Naylor MF, Crowson N, Kuwahara R, et al. Treatment of lentigo maligna with topical imiquimod[J]. *Br J Dermatol*, 2003, 149(Suppl 66): 66-70.
24. Wolf IH, Cerroni L, Kodama K, et al. Treatment of lentigo maligna (melanoma in situ) with the immune response modifier imiquimod[J]. *Arch Dermatol*, 2005, 141(4): 510-514.
25. Craythorne EE, Lawrence CM. Observational study of topical imiquimod immunotherapy in the treatment of difficult lentigo maligna[J]. *Clin Med Oncol*, 2008, 2: 551-554.
26. Gassman AA, Yuan J, Koh J. Successful treatment of lower eyelid melanoma in situ[J]. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2014, 2(5): e154.
27. Verga E, Chohan B, Verdolini R. Malignant melanoma treated with topical imiquimod: a bespoke treatment that spared the amputation[J]. *Case Rep Dermatol*, 2019, 11(1): 1-6.
28. Cohen DK, Lee PK. Photodynamic therapy for non-melanoma skin cancers[J]. *Cancers (Basel)*, 2016, 8(10): E90.
29. Suárez Valladares MJ, Vega J, Rodríguez Prieto MA. Comparison of treatment of basal cell carcinoma between surgery and intralesional photodynamic therapy: A cross-sectional study[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2018, 21: 312-315.
30. Rizzo JM, Segal RJ, Zeitouni NC. Combination vismodegib and photodynamic therapy for multiple basal cell carcinomas[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2018, 21: 58-62.
31. 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.
32. Fink C, Uhlmann L, Enk A, et al. Pain management in photodynamic therapy using a nitrous oxide/oxygen mixture: a prospective, within-patient, controlled clinical trial[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017, 31(1): 70-74.
33. Piacquadio DJ, Chen DM, Farber HF, et al. Photodynamic therapy with aminolevulinic acid topical solution and visible blue light in the treatment of multiple actinic keratoses of the face and scalp: investigator-blinded, phase 3, multicenter trials[J]. *Arch Dermatol*, 2004, 140(1): 41-46.
34. Tschen EH, Wong DS, Pariser DM, et al. Photodynamic therapy using aminolevulinic acid for patients with nonhyperkeratotic actinic keratoses of the face and scalp: phase IV multicentre clinical trial with 12-month follow up[J]. *Br J Dermatol*, 2006, 155(6): 1262-1269.
35. Tarstedt M, Gillstedt M, Wennberg Larkö AM, et al. Aminolevulinic acid and methyl aminolevulinate equally effective in topical photodynamic therapy for non-melanoma skin cancers[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016, 30(3): 420-423.
36. Cabete J, Rafael M, Cravo M, et al. Long-term recurrence of nonmelanoma skin cancer after topical methylaminolevulinate photodynamic therapy in a dermatology-oncology department[J]. *An Bras Dermatol*, 2015, 90(6): 846-850.
37. Córdoba F, Braathen LR, Weissenberger J, et al. 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy in a transgenic mouse model of skin melanoma[J]. *Exp Dermatol*, 2005, 14(6): 429-437.
38. Li Z, Wang C, Deng H, et al. Robust photodynamic therapy using 5-ALA-incorporated nanocomplexes cures metastatic melanoma through priming of CD4⁺CD8⁺ double positive T cells[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2019, 6(5): 1802057.
39. Fallen RS, Gooderham M. Ingenol mebutate: an introduction[J]. *Skin Therapy Lett*, 2012, 17(2): 1-3.
40. Lesiak A, Maćkowska A, Bednarski IA, et al. Ingenol mebutate treatment in actinic keratosis—clinical effectiveness and potential side effects[J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2019, 36(4): 468-471.
41. Schaefer D. Survey of patient satisfaction with ingenol mebutate gel treatment for actinic keratosis from a community dermatology practice[J]. *Skinnmed*, 2016, 14(4): 259-265.
42. Lebwohl M, Swanson N, Anderson LL, et al. Ingenol Mebutate gel for actinic keratosis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(11): 1010-1019.
43. Jansen MHE, Kessels JPHM, Nelemans PJ, et al. Randomized trial of four treatment approaches for actinic keratosis[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(10): 935-946.
44. Gadaldi K, Feldmeyer L, Yawalkar N, et al. Ingenol mebutate for lentigo

- maligna: a case report[J]. Dermatology, 2016, 232(Suppl 1): 24-28.
45. Montaudié H, Le Duff F, Butori C, et al. Ingenol mebutate to treat lentigo maligna of the head (face and scalp): a prospective and multicenter single-arm phase 2 trial[J]. J Am Acad Dermatol, 2020, 82(3): 731-733.
 46. 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.
 47. Schöfer H, Tatti S, Lynde CW, et al. Sinecatechins and imiquimod as proactive sequential therapy of external genital and perianal warts in adults[J]. Int J STD AIDS, 2017, 28(14): 1433-1443.
 48. Stockfleth E, Meyer T. Sinecatechins (Polyphenon E) ointment for treatment of external genital warts and possible future indications[J]. Expert Opin Biol Ther, 2014, 14(7): 1033-1043.
 49. Kessels J, Voeten L, Nelemans P, et al. Topical sinecatechins, 10%, ointment for superficial basal cell carcinoma: a randomized clinical trial[J]. JAMA Dermatol, 2017, 153(10): 1061-1063.
 50. Gilbert SM, Gidley Baird A, Glazer S, et al. A phase I clinical trial demonstrates that nfpP2X7 -targeted antibodies provide a novel, safe and tolerable topical therapy for basal cell carcinoma[J]. Br J Dermatol, 2017, 177(1): 117-124.
 51. Chen JK. I only have eye for ewe: the discovery of cyclopamine and development of Hedgehog pathway-targeting drugs[J]. Nat Prod Rep, 2016, 33(5): 595-601.
 52. Gutzmer R, Solomon JA. Hedgehog pathway inhibition for the treatment of basal cell carcinoma[J]. Target Oncol, 2019, 14(3): 253-267.
 53. Park KK, Chun KS, Lee JM, et al. Inhibitory effects of [6]-gingerol, a major pungent principle of ginger, on phorbol ester-induced inflammation, epidermal ornithine decarboxylase activity and skin tumor promotion in ICR mice[J]. Cancer Lett, 1998, 129(2): 139-144.
 54. Yusof KM, Makpol S, Fen LS, et al. Suppression of colorectal cancer cell growth by combined treatment of 6-gingerol and γ -tocotrienol via alteration of multiple signalling pathways[J]. J Nat Med, 2019, 73(4): 745-760.
 55. Bless PJ, Schmutz C, Sartori K, et al. Time trends of positivity rates from foodborne pathogen testing in Switzerland, 2003 to 2012[J]. Swiss Med Wkly, 2017, 147: w14569.
 56. Kuttan R, Sudheeran PC, Josph CD. Turmeric and curcumin as topical agents in cancer therapy[J]. Tumori, 1987, 73(1): 29-31.
 57. Khandelwal AR, Rong X, Moore-Medlin T, et al. Photoprotective effect and mechanism of AZD4547 and curcumin C3 complex on UVB-induced epidermal hyperplasia[J]. Cancer Prev Res (Phila), 2016, 9(4): 296-304.
 58. Sonavane K, Phillips J, Ekshyyan O, et al. Topical curcumin-based cream is equivalent to dietary curcumin in a skin cancer model[J]. J Skin Cancer, 2012, 2012: 147863.
 59. Lu YP, Lou YR, Xie JG, et al. Topical applications of caffeine or (-)-epigallocatechin gallate (EGCG) inhibit carcinogenesis and selectively increase apoptosis in UVB-induced skin tumors in mice[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(19): 12455-12460.
 60. Huyke C, Reuter J, Rödig M, et al. Treatment of actinic keratoses with a novel betulin-based oleogel. A prospective, randomized, comparative pilot study[J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2009, 7(2): 128-133.
 61. Pflugfelder A, Andonov E, Weide B, et al. Lack of activity of betulin-based Oleogel-S10 in the treatment of actinic keratoses: a randomized, multicentre, placebo-controlled double-blind phase II trial[J]. Br J Dermatol, 2015, 172(4): 926-932.

本文引用: 于慧雯, 柏冰雪. 局部外用药物治疗皮肤癌的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(2): 466-472. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.02.034

Cite this article as: YU Huiwen, BAI Bingxue. Research progress of topical drugs for skin cancer[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021, 41(2): 466-472. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.02.034