·综 述·

外用制剂对非黑素瘤皮肤癌预防及治疗的研究进展

甘蕾萌[1,2]，陈裕充[2*]
（1. 南华大学衡阳医学院护理学院，湖南衡阳 421001；2. 同济大学附属上海市皮肤病医院皮肤外科，上海 200443）

摘要：非黑素瘤皮肤癌（non-melanoma skin cancer，NMSC）是一种最常见的皮肤恶性肿瘤。随着人口老龄化的进展，其患病率也越来越高。近年来，随着对NMSC发病机制的深入研究，一些新的治疗药物不断出现，各种治疗NMSC及其癌前病变光线性角化病的外用制剂临床研究也越来越完善。通过临床研究，大部分外用制剂的疗效得到进一步肯定。现就治疗光线性角化病和NMSC外用制剂的作用机制、临床应用及不良反应作一综述，为临床针对NMSC的治疗提供更多用药参考。

关键词：非黑素瘤皮肤癌；光线性角化病；外用制剂；治疗进展
中图分类号：R739.5 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）04-0464-06
DOI：10.13683/j.wph.2022.04.018

The progression of topical agents for prevention and treatment of non-melanoma skin cancer

GAN Leimeng[1,2], CHEN Yuchong[2*]
（*1. School of Nursing, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang 421001, Hunan Province, China;*
2. Department of Dermatological Surgery, Shanghai Skin Disease Hospital, Skin Disease Hospital of Tongji University, Shanghai 200443, China）

Abstract: Non-melanoma skin cancer（NMSC）is one of the most common cutaneous malignancies. With the aging of the population, the prevalence rate is getting higher and higher. With further research for pathogenesis of NMSC, some new topical agents have been emerging, and the clinical research on various topical agents for the treatment of NMSC and its precancerous lesions actinic keratosis has become more and more perfect. Through clinical trials, the efficacy of most external preparations has been further affirmed. This paper reviewed the mechanism, clinical application and side effects of NMSC external preparations for the treatment of actinic keratosis and NMSC to provide more reference for clinical treatment of NMSC.

Key words: non-melanoma skin cancer; actinic keratosis; topical gaents; treatment progress

非黑素瘤皮肤癌（non-melanoma skin cancer，NMSC）是皮肤常见的恶性肿瘤之一，主要包括皮肤鳞状细胞癌（squamous cell carcinoma，SCC）和基底细胞癌（basal cell carcinoma，BCC）。随着人口老龄化日益加剧，NMSC的患病率呈逐年增长趋势，作为SCC前期病变的光线性角化病（actinic keratosis，AK）也受到广泛关注。AK每年发展为SCC的概率是0.6%，而10年发展为SCC的概率则可增加到10%[1]。侵袭性SCC转移率高，早期预防和治疗AK是防治SCC的重要途径。有研究证实，AK的发生与紫外线有明确的相关性，是一种可预防性疾病[2]。一方面AK皮损的浅表性特点为药物治疗提供了可能；另一方面由于相当比例的AK呈现出多发性，使其通过手术切除的难度增加、损伤增大。故不管是从预防还是治疗角度来看，外用制剂是治疗AK的一种重要选择[3]。

收稿日期：2021-11-09
作者简介：甘蕾萌，硕士研究生，护师，研究方向：皮肤肿瘤并发症及护理。
通信作者：陈裕充，医学博士，副主任医师，研究方向：皮肤肿瘤及毛发移植。

相对 NMSC 直观的发病部位和慢性的发展过程给外用药的预防和治疗提供了可能。治疗皮肤肿瘤的外用制剂主要成份是抗肿瘤药物，或是与抗肿瘤细胞增殖、分化、免疫等相关的调节药物。由于是通过局部外用起到抗肿瘤作用，故外用制剂有不良反应小、用法简便的治疗优势，但如何加强药物的透皮吸收及渗透能力等是需要解决的问题。增强药物的渗透性主要是为了药物能够充分渗透到肿瘤所侵袭的深度，起到彻底清除肿瘤细胞、减少复发可能的作用。为了达到这个目的，可先将肿瘤通过激光、电离子等预处理，使大部分瘤体破坏、减少，然后再使用外用药物，达到更好的治疗效果[4]。当然，也有临床医生采用传统的封包方法以促进药物渗透吸收，从而提高疗效。另一重要的突破是改良药学制剂，如采用脂质体或其他新兴材料作载体，以增加药物的渗透性。在不断的临床实践过程中，出现了如 5- 氟尿嘧啶（5-fluorouracil，5-FU）、咪喹莫特（imiquimod）及巨大戟醇甲基丁烯酸酯（ingenol mebutate，IM）等对 AK 有良好疗效的外用制剂[5-6]。本文综述了可用于治疗 NMSC 的外用制剂，以期为临床应用提供参考。

1 5-FU 外用制剂

5-FU 是一种 DNA 抗代谢物，通常被用来治疗大面积或数目较多的 AK。作为尿嘧啶抗代谢物，5-FU 可以阻止单磷酸尿苷转化为单磷酸胸苷，从而影响 DNA 和 RNA 的合成。细胞增生越活跃，受到的影响也更明显，如皮肤肿瘤细胞。考虑到其外用机制的渗透能力，5-FU 主要用来治疗 AK 和浅表型 BCC。因为 5-FU 针对的是生长活跃细胞的 DNA/RNA 合成，故对于肉眼尚无法分辨的皮损或肿瘤边缘也有良好作用，临床可用于预防复发。

5-FU 外用制剂的浓度主要为 5%，使用方法不同，临床报道的治愈率也有所不同，从 29% 至 90% 不等，差异较大。如采用封包方法或提高外用频率及增加疗程，其治愈率有不同程度的提高。外用 5% 5-FU 一般疗程为 2 ～ 4 周，使用终点为局部皮肤出现明显的炎症反应，对 AK 的完全清除率可达 38% ～ 49%，但对增生型 AK 无明显作用[7]，有超过 60% 的患者 1 年后需要再次治疗。有研究报道，采用羟基乙酸预防处理皮损后用 5-FU 外用制剂，对 AK 皮损的清除率可达 85%，而单独外用 5-FU 的清除率为 74.5%，两者差异无统计学意义[8]。

除了封包，还可通过改良 5-FU 外用剂型载体，如采用微海绵体载体、脂质基等来提高其渗透性。这些改良有助于增加 5-FU 所能达到的治疗深度，用于治疗被肿瘤细胞浸润更深层的疾病，如浅表型 BCC、鳞状细胞原位癌（squamous cell carcinoma *in situ*，SCCIS）等。通过载体生物利用度研究发现，与常规 5-FU 外用制剂相比，微海绵体载体的 5-FU 在组织中的浓度高 5.5 倍，且对皮肤的刺激性明显降低。外用 0.5% 5-FU 的微海绵体载体制剂 2 周、4 周及 6 个月后对 AK 的组织病理完全清除率可达 35%[9]。外用 5% 5-FU 脂质体制剂可以提高 5-FU 的皮肤渗透性，亦能提高对浅表型 BCC 治疗的有效率[10]。

研究显示，联合采用冷冻和 5% 5-FU 外用，SCCIS 病理组织清除率可达 82%，浅表型 BCC 治疗的清除率可达 73%[11]。但该系列研究仅随访 6 个月，长期疗效及复发情况不明。浅表型 BCC 肿瘤细胞浸润深度比 AK 深，常规 5-FU 外用制剂更难完全渗透至肿瘤浸润深度。对于 5-FU 治疗 SCCIS 及浅表型 BCC 的长期疗效、复发率尚需要更多的临床随机双盲研究以获得更为可靠的结果。

外用 5-FU 主要局部不良反应有红斑、肿胀、糜烂、溃疡、色素减退、瘙痒、烧灼感及疼痛[12]。可通过冷敷、降温来减轻红肿，缓解瘙痒、疼痛等症状，对于疼痛剧烈者可口服药物止痛。若出现溃疡，需要加强创面护理，预防并发感染[13]。为了促进药物吸收采用封包疗法者需注意，封包时间不宜过长，且局部用药不宜过多，要尽量避免接触正常皮肤。5% 5-FU 外用制剂被皮肤系统吸收率不超过 10%，而微海绵体载体 5-FU 的吸收率是常规制剂的 1/40，经皮吸收引起的系统性不良反应更为少见[14]。但对患

有二氢嘧啶脱氢酶缺乏症的患者，5-FU 吸收率明显升高，这类患者外用 5-FU 的毒性风险也明显升高。

2 咪喹莫特（imiquimod）外用制剂

咪喹莫特是人工合成的咪唑醌类药物，一种免疫调节剂，通过 Toll 样受体（toll-like receptor，TLR）7、TLR8 信号传导路径调节分泌干扰素（interferon，IFN）、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α、白介素（interleukin，IL）-1、IL-6、IL-8、IL-10 及 IL-12，从而发挥抗病毒、抗肿瘤作用，可用于治疗皮肤肿瘤。

咪喹莫特的外用制剂有 3.75% 和 5% 两种不同浓度，是临床上治疗皮肤肿瘤的重要药物之一，其主要用于治疗 AK、SCCIS 和浅表型 BCC。咪喹莫特外用可诱发较强的炎症反应，这可能与其作用机制有关，即通过炎症反应诱导分泌相应的细胞因子，从而起到免疫调节、杀灭肿瘤的作用。3.75% 咪喹莫特对皮肤的刺激性较 5% 的小，在长期使用中两者疗效相当。

回顾性研究发现，外用 5% 咪喹莫特治疗 AK 12 ～ 16 周，完全清除率大于 50%，有效性可达 80% ～ 90%[15]；外用 5% 咪喹莫特治疗 SCCIS，肿瘤清除率可达 57% ～ 88%。鉴于不同部位皮肤厚度不同，故对不同部位的皮肤 SCCIS，5% 咪喹莫特的清除率也有所不同，如阴唇为 51%、阴茎为 70%，而肛周则为 48%[16]。

5% 咪喹莫特对浅表型 BCC 亦显示出较好的有效性，总有效率可达 42% ～ 100%[17]，对浅表型 BCC 的肿瘤病理组织清除率可达 76%[18]，但部分病例在 12 个月内复发。对结节型 BCC 有效率较低，研究显示其有效率仅 50% ～ 65%，且部分病例中局部皮肤深部残留有肿瘤组织[19]。外用咪喹莫特治疗 BCC 和 SCC 具有较高的复发率。一般情况下，5% 咪喹莫特外用制剂单独使用并不适用于深部的肿瘤治疗（如结节型、浸润型 BCC 等）。为了增加咪喹莫特的渗透性，提高疗效并减少不良反应，研究人员探讨了纳米颗粒载体、脂质体载体等，这些不同制剂对 AK、SCCIS 及浅表型 BCC 的疗效尚待进一步研究。

外用咪喹莫特不良反应主要为局部皮肤刺激反应，如疼痛、瘙痒、红斑、水肿、渗出及色素减退等。这些局部不良反应可通过冷敷、降温来缓解，对疼痛剧烈者可口服药物止痛。咪喹莫特较少引起色素减退，与 5-FU、冷冻治疗等相比，咪喹莫特外用治疗对患者外貌影响更小。

3 双氯芬酸（diclofenac）外用制剂

双氯芬酸是一种针对环氧合酶 2（cyclooxygenase-2，COX-2）的选择性非类固醇类抗炎药，其具有诱导凋亡、调节细胞增生、抑制血管形成及诱导干扰素 -γ（interferon-γ，IFN-γ）细胞因子分泌等作用[20]。对皮肤肿瘤的发生机制及双氯芬酸的体外细胞学等研究发现，双氯芬酸还可通过干扰 Sonic hedgehog（*Shh*）通路基因和 canonical wingless 信号通路起到抗肿瘤作用[21]。目前临床研究主要集中于双氯芬酸治疗 AK 方面，而对双氯芬酸外用治疗 SCCIS 和浅表型 BCC 的报道较少。

双氯芬酸外用制剂浓度为 3% 凝胶（2.5% 透明质酸作为基质）。临床随机对照试验报道，双氯芬酸治疗 AK 的清除率可达 60% ～ 80%[22]。双氯芬酸治疗 AK 的复发率较高，随访 1 年后，有 30% 患者不同程度复发[16]。器官移植患者是表皮来源肿瘤的易感人群，对这类人群较容易做到早防早治，且依从性较好。双氯芬酸对器官移植患者的 AK 治疗有效率为 41% ～ 83%，且在长期随访中发现双氯芬酸对预防 AK 发展成为 SCC 有一定的作用[23]。在扩大适应证的临床研究中，双氯芬酸联合钙泊三醇对浅表 BCC 的有效率为 64.3%[24]。

外用双氯芬酸局部不良反应发生率低，患者耐受性好，少数有轻中度局部反应者停药即可恢复，如有瘙痒、红斑等极轻微不良反应可用冷敷缓解。双氯芬酸凝胶外用经皮被系统吸收率低，未见系统性不良反应。对于非甾体抗炎药过敏或出血性患者应注意避免使用。

4 IM 凝胶（ingenol mebutate gel）

IM 是南欧大戟（*Euphorbia peplus*）的提取物，可以通过破坏线粒体和细胞膜使肿瘤细胞坏死，并产生中性粒细胞介导、抗体依赖性的细胞毒作用。这种机制不仅可快速清除肿瘤，还可起到预防肿瘤复发的作用。目前有 0.015% 和 0.05% 两种浓度的凝胶制剂，2012 年经美国 FDA 批准用于治疗 AK。随机对照试验结果显示，IM 对 AK 临床有效、组织病理有效，皮损完全清除率约 28.9%，有效率（皮损清除 75%）60% ～ 68% [25]。meta 分析表明，与单纯的基质相比较，IM 凝胶对 NMSC 皮损的完全清除率更高，且差异有统计学意义 [26]。有研究对 IM 凝胶治疗鲍温病的疗效进行临床观察，采用 0.015% IM 凝胶治疗面部皮损，0.05% IM 凝胶治疗非面部皮损，另有部分患者采用二氧化氮激光联合的治疗方法 [27]。结果显示，IM 对鲍温病的治愈率较低，皮损完全清除率仅 52%，且单独外用 IM 凝胶后完全清除的仅为 1 例，大部分有效病例是联合二氧化氮激光治疗。这可能与鲍温病本身累及皮肤较深，IM 难以渗透到病灶有关。目前 IM 治疗浅表型 BCC 的结果显示，不同的使用方法和时间，IM 凝胶清除率范围为 13% ～ 63%，但这些临床样本量均较少 [28]。

IM 凝胶的局部皮肤不良反应呈剂量依赖性，主要有红斑、肿胀、脱屑、干燥及瘙痒等，相对较轻，患者耐受性较好，一般停药即可恢复。

5 维 A 酸类外用制剂

维 A 酸是一类合成的维生素 A 衍生物，可抑制黑素细胞增殖，诱导成熟黑素细胞凋亡，减少成熟黑素细胞的数量。维 A 酸类常用药包括异维 A 酸（isotretinoin）、维 A 酸（tretinoin）、他扎罗汀（tazarotene）及用于治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤的贝沙罗汀（bexarotene）等。

口服异维 A 酸用于预防及治疗器官移植患者的 AK、BCC 和 SCC，其历史悠久，但不良反应较明显，主要包括皮肤干燥、瘙痒、肝功能异常及血脂异常等。维 A 酸的外用制剂被广泛用于治疗角质细胞角化异常等相关疾病，如银屑病、痤疮等。为了减少全身不良反应，其外用制剂也曾被用来治疗 NMSC。

临床试验表明，维 A 酸类外用制剂，如 0.1% 维 A 酸乳膏、0.05% 异维 A 酸乳膏对 AK 均表现出一定的治疗作用，异维 A 酸外用有效率 66%（消退 30% 以上），而外用药物基质有效率仅 45%[29]。器官移植患者外用 0.05% 维 A 酸与口服异维 A 酸一样，可起到预防表皮来源肿瘤的作用 [30]。有学者认为外用维 A 酸对 AK 的疗效呈剂量依赖性，浓度越高效果越好。但高浓度也伴随着更强的局部刺激性，导致用药依从性下降，疗效提高也不明显。

有研究显示，经 0.1% 他扎罗汀凝胶治疗 4 ～ 12 周后，有 70% BCC 患者肿瘤部分消退，病理组织研究发现该肿瘤细胞的增殖能力受到抑制，且有凋亡形成 [31]。仅能诱导肿瘤部分消退还不足以治疗肿瘤，因残留肿瘤细胞会继续生长。故有学者认为外用维 A 酸不能有效预防和治疗 NMSC[32]。

外用维 A 酸制剂涂药后应注意避免日光照射，局部皮肤不良反应主要有红斑、肿胀、脱屑、干燥及瘙痒等，冷敷可减轻症状，外用保湿剂可缓解干燥等局部症状。

6 其他药物

其他外用药物研究较少，且需要更严谨的临床试验来验证其对 NMSC 的作用，包括秋水仙碱（colchicine）、卡泊三醇（钙泊三醇，calcipotriol）、雷西莫特（resiquimod）及吡罗昔康（piroxicam）等。

秋水仙碱是一种抗有丝分裂药，其外用制剂对 AK 的疗效与光动力疗法相当 [33]。卡泊三醇可通过维生素 D_3 受体对角质形成细胞起到免疫调节、抗增殖及分化的作用。对其外用治疗 NMSC 的有效性存在一定争议 [34]，但有文献 [35] 报道其与 5-FU 等联合治疗 NMSC 的有效性，这是一种经典药物的新疗法，其有效性也需要进一步临床验证。雷西莫特是一种咪唑醌类药物，为咪喹莫特类似物，其具有 TLR-7、TLR-8 拮抗作用，强效刺激免疫细胞分泌更多的炎症细胞因子，Ⅱ期临床试验显示其治疗 AK

有效，不良反应与咪喹莫特类似[36]。吡罗昔康是一种 COX-1 和 COX-2 抑制剂，一项开放性研究显示，1% 吡罗昔康凝胶对 AK 的有效率可达 48%，对Ⅱ级、Ⅲ级 AK 有明显的改善作用[37]。

7 结语

随着对 NMSC 发病机制的深入探讨，对其治疗的靶位点选择也越来越多。针对 SCC 发病机制中表皮生长因子作用的单克隆抗体 cetuximab，以及针对 BCC 发病机制中 Hedgehog 信号通路位点的 vismodegib 也逐渐被用来治疗转移性 SCC 和 BCC。这些虽是系统用药的研究新进展，但也为皮肤肿瘤外用药物的研究带来曙光。类似研究也在不断进展，相信会有更多治疗 NMSC 的药物出现，为人类克服皮肤肿瘤带来新手段。

参考文献：

[1] Ottwell R, Cook C, Greiner B, *et al*. Lifestyle behaviors and sun exposure among individuals diagnosed with skin cancer: a cross-sectional analysis of 2018 BRFSS data[J].J Cancer Surviv, 2021, 15(5): 792-798.

[2] Siegel JA, Korgavkar K, Weinstock MA. Current perspective on actinic keratosis: a review[J]. Br J Dermatol, 2017, 177(2): 350-358.

[3] Hashim PW, Chen T, Rigel D, *et al*. Actinic keratosis: current therapies and insights into new treatments[J]. J Drugs Dermatol, 2019, 18(5): s161-166.

[4] Hsu SH, Gan SD, Nguyen BT, *et al*. Ablative fractional laser-assisted topical fluorouracil for the treatment of superficial basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma *in situ*: a follow-up study[J]. Dermatol Surg, 2016, 42(9): 1050-1053.

[5] Collins A, Savas J, Doerfler L. Nonsurgical treatments for nonmelanoma skin cancer[J]. Dermatol Clin, 2019, 37(4): 435-441.

[6] Jansen MHE, Kessels JPHM, Merks I, *et al*. A trial-based cost-effectiveness analysis of topical 5-fluorouracil *vs*. imiquimod *vs.* ingenol mebutate *vs.* methyl aminolaevulinate conventional photodynamic therapy for the treatment of actinic keratosis in the head and neck area performed in the Netherlands[J]. Br J Dermatol, 2020, 183(4): 738-744.

[7] 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]. J Am Med Assooc Dermatol, 2015, 151(9): 952-960.

[8] Heuser CL, Heuser GG, Casagrande J, *et al*. Peeling with 70% glicolic acid followed by 5% 5-fluorouracil as well as 5% 5-fluorouracil cream are effective methods for the treatment of actinic keratoses on upper limbs: a randomized clinical trial[J]. Dermatol Ther, 2020, 33(3): e13459.

[9] Jain SK, Kaur M, Kalyani P, *et al*. Microsponges enriched gel for enhanced topical delivery of 5-fluorouracil[J]. J Microencapsul, 2019, 36(7): 677-691.

[10] Hussain A, Samad A, Ramzan M, *et al*. Elastic liposome-based gel for topical delivery of 5-fluorouracil: *in vitro* and *in vivo* investigation[J]. Drug Deliv, 2016, 23(4): 1115-1129.

[11] Soong LC, Keeling CP. Cryosurgery + 5% 5-fluorouracil for treatment of superficial basal cell carcinoma and bowen's disease[J]. J Cutan Med Surg, 2018, 22(4): 400-404.

[12] Pomerantz H, Korgavkar K, Lee KC, *et al*. Validation of photograph-based toxicity score for topical 5-fluorouracil cream application[J]. J Cutan Med Surg, 2016, 20(5): 458-466.

[13] Maarouf M, Kromenacker BW, Brucks ES, *et al*. Reducing unpleasant side effects of topical 5-fluorouracil treatment for actinic keratosis: a randomized controlled trial[J]. J Dermatolog Treat, 2020, 31(2): 175-179.

[14] Petrilli R, Eloy JO, Paschoal JAR, *et al*. Quantification of 5-FU in skin samples for the development of new delivery systems for topical cancer treatment[J]. Pharmazie, 2018, 73(3): 133-138.

[15] Ondo AL, Kerner JD, Kerner JV, *et al*. Treatment of cutaneous squamous cell carcinoma *in situ* with curettage followed by topical imiquimod 5% cream[J]. Dermatol Surg, 2021, 47(5): 609-612.

[16] Agozzino M, Russo T, Franceschini C, *et al*. Effects of topical piroxicam and sun filters in actinic keratosis evolution and field cancerization: a two-center, assessor-blinded, clinical, confocal microscopy and dermoscopy evaluation trial[J]. Curr Med Res Opin, 2019, 35(10): 1785-1792.

[17] 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.

[18] Jia HX, He YL. Efficacy and safety of imiquimod 5% cream for basal cell carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trial[J]. J Dermatolog Treat, 2020, 31(8): 831-838.

[19] Sharma M, Sharma G, Singh B. Actinic keratosis and imiquimod: a review of novel carriers and patents[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2019, 16(2): 101-112.

[20] Singer K, Dettmer K, Unger P, *et al*. Topical diclofenac reprograms metabolism and immune cell infiltration in actinic keratosis[J]. Front Oncol, 2019, 9: 605.

[21] Čeović R, Petković M, Mokos ZB, *et al*. Nonsurgical treatment of nonmelanoma skin cancer in the mature patient[J]. Clin Dermatol, 2018, 36(2): 177-187.

[22] Schmitz L, Gupta G, Segert MH, *et al*. Diclofenac sodium 3% in hyaluronic acid 2.5% gel significantly diminishes the actinic keratosis area and severity index[J]. Skin Pharmacol Physiol, 2018, 31(4): 206-211.

[23] Koch F, Salva KA, Wirtz M, *et al*. Efficacy of cold atmospheric plasma *vs* diclofenac 3% gel in patients with actinic keratoses: a prospective, randomized and rater-blinded study (ACTICAP)[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2020, 34(12): e844-e846.

[24] Brinkhuizen T, Frencken KJA, Nelemans PJ, *et al*. The effect of topical diclofenac 3% and calcitriol 3 mg/g on superficial basal cell carcinoma (sBCC) and nodular basal cell carcinoma (nBCC): a phase Ⅱ, randomized controlled trial[J]. J Am Acad Dermatol, 2016, 75(1): 126-134.

[25] Heron CE, Feldman SR. Ingenol mebutate and the treatment of actinic keratosis[J]. J Drugs Dermatol, 2021, 20(1): 102-104.

[26] Lv R, Sun Q. A network meta-analysis of non-melanoma skin cancer (NMSC) treatments: efficacy and safety assessment[J]. J Cell Biochem, 2017, 118(11): 3686-3695.

[27] Chee JB, Park JT, Kim BR, *et al*. A case of Bowen's disease successfully treated with ingenol mebutate gel[J]. Ann Deramtol, 2017, 29(4): 523-524.

[28] Khalfe Y, Rosen T. Ingenol mebutate: expanded utility[J]. J Drugs Dermatol, 2020, 19(2): 156-161.

[29] Alirezai M, Dupuy P, Amblard P, *et al*. Clinical evaluation of topical isotretinoin in the treatment of actinic keratoses[J]. J Am Acad Dermatol, 1994, 30(3): 447-451.

[30] Ianhez M, Pinto SA, Miot HA, *et al*. A randomized, open, controlled trial of tretinoin 0.05% cream *vs* low-dose oral isotretinoin for the treatment of field cancerization[J]. Int J Dermatol, 2019, 58(3): 365-373.

[31] Bianchi L, Orlandi A, Campoine E, *et al*. Topical treatment of basal cell carcinoma with tazarotene: a clinicopathogical study on a large series of cases[J]. Br J Dermato, 2004, 151(1): 148-156.

[32] Herold M, Good AJ, Nielson CB. Use of topical and systemic retinoids in solid organ transplant recipients: update and review of the current literature[J]. Dermatol Surg, 2019, 45(12): 1442-1449.

[33] Ianhez M. Skin field cancerization - an *in vivo* model to prevent nonmelanoma skin cancer: expanding the alternatives for treatment[J]. Br J Dermatol, 2018, 179(5): 1026-1027.

[34] Pommergaard HC, Burcharth J, Rosenberg J, *et al*. Topical treatment with diclofenac, calcipotriol (vitamin-D_3 analog) and difluoromethylornithine (DFMO) does not prevent nonmelanoma skin cancer in mice[J]. Cancer Invest, 2013, 31(2): 92-96.

[35] Cunningham TJ, Tabacchi M, Eliane JP, *et al*. Randomized trial of calcipotriol combined with 5-fluorouracil for skin cancer precursor immunotherapy[J]. J Clin Invest, 2017, 127(1): 106-116.

[36] Micali G, Lacarrubba F, Bhatt K, *et al*. Medical approaches to non-melanoma skin cancer[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2013, 13(12): 1409-1421.

[37] Puviani M, Milani M. Treatment of grade II and III actinic keratosis lesions with a film-forming medical device containing sunscreen/piroxicam 0.8% and a retinoic acid/glycolic gel: a pilot trial[J]. Dermatol Ther (Heidelb), 2018, 8(3): 399-404.

(编辑：刘玲玲)