

大疱性表皮松解症患者并发皮肤鳞状细胞癌的治疗：最佳临床实践指南

作者：J.E. Mellerio, S.J. Robertson, C. Bernardis, A. Diem, J.D. Fine, R. George, D. Goldberg, G.B. Halmos, M. Harries, M.F. Jonkman, A. Lucky, A.E. Martinez, E. Maubec, S. Morris, D.F. Murrell, F. Palisson, E.I. Pillay, A. Robson, J.C. Salas-Alanis and J.A. McGrath

作者单位信息请参考原文：DOI 10.1111/bjd.14104

翻译：Jenny Wang；校对：周迎春。

[2020年12月Jenny Wang就给了翻译初稿，一直没有整理。2024年7月校对后发布]

说明：这里只翻译正文，原文的注释没有保留。有必要时请阅读原文。

总结

本文总结了对大疱性表皮松解症患者皮肤鳞状细胞癌的诊断和治疗进行系统文献综述和专家共识得出的建议。本指南旨在帮助临床医生在处理这种严重疾病的复杂并发症时做出决策。

关于这个主题我们已经知道什么？

- 大疱性表皮松解症的某些亚型，特别是严重泛发性隐性营养不良型 EB，容易发生皮肤和粘膜鳞状细胞癌（SCC，以下称鳞癌）。
- 这些肿瘤有侵袭性，是 EB 患者中高危及亚型疾病恶化和死亡的主要原因。

这项研究有什么新内容？

- 这些指南将帮助临床医生在现有证据和专家共识的基础上进行诊断、治疗及对 EB 相关鳞癌做分期。
- 它们强调了 EB 相关鳞癌的整体多学科治疗的重要性，患者参与决策至关重要。

一些 EB 亚型容易发生皮肤或更罕见的粘膜鳞状细胞癌 (SCC)。与普通人因长期紫外线暴露导致被照射部位容易发生鳞癌不同，与 EB 相关的鳞癌往往发生在皮肤反复起水疱、受伤和有疤痕的位置。此外，经常发生多处原发性鳞癌，比普通鳞癌侵袭性更强，并且患者的恶化和死亡率明显更高。EB 相关癌症是隐性遗传营养不良型 EB (RDEB)，特别是重度泛发性 RDEB (RDEB-SG) 患者死亡的主要原因。

EB 并发鳞癌的累积风险随年龄而增加：RDEB-SG 并发至少一处鳞癌的累积风险在 20 岁时是 7.5%，35 岁达到 67.8%，55 岁为 90.1%。这种 EB 亚型不断上升的鳞癌风险伴随着相应的死亡风险，35 岁时 38.7%，45 岁时 70.0%，55 岁时 78.7%。即使做广泛的肿瘤切除手术也仍会死亡。其他亚型 EB 患者罹患鳞癌的风险较低，发生鳞癌时年龄更大，且侵袭性较弱。应该强调的是，许多 EB 亚型，特别是单纯型 EB，不会增加患鳞癌的风险。

在 EB 患者有慢性溃疡的背景下临床检测鳞癌可能很困难，因此对恶性肿瘤应该提高警惕，对病灶有所怀疑就应该活检做组织病理检查。当前，已经有很多关于 EB 鳞癌的病例报道，以及各种探查、监测和治疗方法。然而，由于 EB 的罕见性加之癌症仅发生在少数亚型中，目前还没有前瞻性的工作或试验来研究如何最好地治疗这些肿瘤。

DEBRA 是一个各国 EB 病友组织的国际合作网络。为了提高 EB 患者鳞癌的诊断和治疗，他们委托制定了这些指南，这些指南是通过对现有文献的系统回顾和专家共识制定的。它们包括对 EB 癌症的监测，诊断，手术和非手术治疗。其中还包括推断出的预防措施和姑息治疗的内容。

目的

为 EB 患者鳞癌的诊断和治疗提供信息，以提高患者的预后和生活质量。

使用人群

皮肤科医生、儿科医生、整形外科医生、皮肤外科医生、肿瘤医生、皮肤病理医生、舒缓治疗医生、护士和 EB 患者。

目标人群

本指南针对青少年和成人 EB 患者，其亚型与皮肤粘膜鳞癌的发生有关，特别是 RDEB、显性营养不良型 EB (DDEB)、中度泛发性 JEB 和金德勒综合征患者。

方法

2010 年，成立了一个国际多学科工作组，对 EB 患者鳞癌的发生、检查和治疗相关文献进行系统性回顾，并根据文献和专家意见制定临床建议。该小组成员涵盖了以下专业：皮肤科、整形外科、肿瘤内科、肿瘤外科、皮肤病理学、专科护理和舒缓护理。

使用 Medline、CINAHL、AMED 补充医学文献数据库、英国护理索引、Embase、和 PsychINFO 进行系统的文献检索，检索词为“epidermolysis bullosa”、“cancer”和“squamous cell carcinoma”。搜索限于有关人类的英文或法文文章，没有其他限制。文献综述于 2014 年 4 月做了更新，纳入了最新的文献。

指南的主题由小组在系统评估之前确定，并用于制定初步建议，这些建议随后根据合作专家们的评判和共识成为后续迭代的基础。指南的制定特别注意确保内容具有临床相关性并适用于世界各地的实践，考虑到有些地方的诊断和治疗方法可能有限。随后，指南草案被分发给 EB 患者、患者家人和一位非专业人士征求意见。

为了从选定的研究中制定建议，使用了苏格兰校际指南网络的指南(附录 1)。这些指南详细说明了本文中使用的推荐等级和证据级别。

检索结果

共检索到 376 篇符合搜索条件的论文或会议摘要。其中 300 份被筛除，因为它们与遗传性 EB 无关，重复，或者不包含 EB 相关鳞癌的筛查、诊断或治疗信息。文章多为单病例报道或 EB 并发皮肤鳞癌的患者小序列，未见这类患者的临床试验。在根据专家共识制定指南的迭代过程中，添加了 EB 护理其它领域或非 EB 患者鳞癌治疗方面的参考文献。

表一 主要建议摘要[参考文献未翻译]

	推荐等级	证据级别
筛查和诊断		
鳞癌高危的 EB 患者应定期进行鳞癌筛查	D	3-4
临床上怀疑鳞癌的皮肤区域应做活检行组织病理检查	D	3-4
肿瘤评估和分期		
所有已经发生鳞癌的 EB 患者都应该进行多学科评估	☑	
直径≥5cm 或在特殊解剖位置的鳞癌应通过磁共振成像或计算机断层扫描来评估肿瘤的范围	D	3
应检查是否有淋巴结肿大以评估鳞癌转移的可能性	D	3
诊断为鳞癌的 EB 患者需要分期	D	3
手术治疗		
EB 鳞癌的首选治疗方法是局部广泛切除术	D	3
如果不能进行 EB 鳞癌切除，可能需要截肢	D	3
如果细针穿刺或活检发现淋巴结鳞癌，应行区域淋巴结清扫术	☑	
在某些情况下，截肢可能优于广泛切除，因为人们相信更积极的手术方法可以减少复发的风险。在决策前应考虑患者的偏好和功能的保留	☑	
可根据解剖学指标和是否有合适的供皮或替代物选择闭合伤口的的方法	☑	
非手术治疗		
对于不能手术的 EB 鳞癌或发生皮下、淋巴结和远端转移时，放射治疗可能是一种有用的姑息治疗方式	D	3
放射治疗可能需要分次进行，以减少 EB 患者严重蜕皮的风险	☑	
常规化疗对 EB 鳞癌可能有一些缓解作用，但风险可能大于益处	☑	
EGFR（表皮生长因子受体）拮抗剂和酪氨酸激酶抑制剂可能有助于晚期 EB 鳞癌的姑息治疗	☑	
假肢		
肢体假体可以成功应用于截肢后的 EB 患者	D	3
临终关怀		
终末期 EB 患者应给予适当镇痛。许多不同的阿片类镇痛药可以安全地使用	C	1-
在确诊为鳞癌及进入终末期后，EB 患者及其家人/照护者的心理支持至关重要	☑	

更新指南的计划

预计在指南发布后每 3 年将进行一次文献检索，以寻找与 EB 鳞癌治疗相关的新证据，以更新指南。这些修订后的指南将在国际 DEBRA 网站上发布 (<http://www.debra-international.org/homepage.html>)，以确保临床医生和 EB 患者可获得并传播这些指南。

指南的实施

由于本指南旨在供国际使用，因此不可能制定一项在所有临床中心实施本指南的策略。但是，国际 DEBRA 组织的活动将有助于传播指南并促进恰当用户群体的采用。

监测和监控

EB 患者特别是 RDEB-SG 患者可能在很年轻时就出现鳞癌。报道的最早发病年龄是 6 岁，经常有小于 20 岁患者的报道。由于高危 EB 亚型的鳞癌发病率随年龄增长而增加，且患者经常罹患多处原发性肿瘤，因此对曾有过鳞癌的患者进行持续监测非常重要。

临床评估

在 EB 患者中鳞癌可能很难鉴别，因为它们常常类似于非恶性 EB 溃疡和伤口。EB 患者鳞癌的表现包括：(1) 不愈合的伤口，持续时间比正常 EB 伤口更长(如 4 周或更久)；(2) 快速变大的伤口，尤其是鼓起来的伤口，类似于旺盛的肉芽组织；(3) 深的、凹陷的溃疡，尤指边缘隆起或卷起的溃疡；(4) 角化过度的区域，尤其是周围有凸起的皮肤时；(5) 与正常 EB 伤口感觉不同的伤口(例如刺痛或疼痛增加)。

应高度怀疑异常伤口。所有高风险 EB 患者都应定期检查皮肤。(推荐等级：良好实践要点，缩写为 GPP)(见附录 1)。

D: 考虑到某些 EB 亚型有发生鳞癌的风险及其侵袭性，需要对这些患者保持警惕和临床监测(推荐等级 D，证据级别 3-4)。

1. RDEB-SG 患者发生鳞癌的风险非常高，应该从 10 岁开始每 3-6 个月做一次全面皮肤检查。对于其他亚型(显性营养不良型 EB、中度泛发性 RDEB、反转性 RDEB、胫前性营养不良型 EB、痒疹性 EB、中度泛发性 JEB 和金德勒综合征)，恶性肿瘤的风险没那么高，也不会发生的那么早。对这些低风险人群的临床筛查一般应从 20 岁开始，每 6-12 个月进行一次，但如果诊断出鳞癌，则随后应每 3 个月做一次筛查。
2. 临床筛查应尽可能由有 EB 伤口经验的皮肤科医生和/或专科护士进行。应检查患者皮肤的所有区域，并询问有关临床可疑伤口的持续时间和症状的任何相关病史。如果不能一次检查所有皮肤(受更换敷料的限制)，应在几天到一两周时间内完成对所有皮肤的检查。拍摄基线伤口照片用于以后对比会有所帮助，尤其是当邻近区域出现糜烂和结痂皮损时。条件允许时，也可以对还不需要立即活检或切除的可疑区域进行连续拍照。
3. 由于患者和家属负责皮肤的日常评估和护理，应该培训他们了解鳞癌的风险以及提示发生恶性肿瘤的临床症状。让他们一有怀疑就尽快联系医疗团队处理。

4. 建议对鳞癌高危 EB 患者每 6 个月做一次口腔检查，检查口腔黏膜并在必要时对慢性溃疡或白斑区域进行活检。如果有无法愈合的区域，建议患者尽早就诊。
5. 有鳞癌病史的患者应每 3 个月进行一次临床评估。没有证据支持使用常规影像检查来诊断局部或全身扩散。但临床检查（例如局部淋巴结肿大）或症状（例如骨痛）可能提示需要进一步检查，包括淋巴结细针穿刺（FNA）、氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描（FDG-PET）和计算机断层扫描（CT）。

临床可疑病灶活检

D: 临床怀疑鳞癌的皮肤区域应做活检进行组织学评估（推荐等级 D，证据级别 3-4）。

1. 应从可疑皮肤位置做诊断活检（如 3-4 毫米穿刺活检）进行组织病理学检查。为尽量减少取样误差风险，应在病灶边缘附近多次活检。应使用临床图表或数码照片仔细记录病灶内每一次活检的位置。
2. 活检通常可在局麻下操作，但有多个位置需要活检时可能需要全身麻醉，特别是面对儿童或焦虑的成年人时。或者，也可以使用区域神经阻滞或口服抗焦虑药物来减少活检时的疼痛和焦虑。
3. 由于区分鳞癌与肉芽组织或假上皮瘤样增生比较困难，建议由有 EB 伤口活检经验的病理医生给可疑的 EB 伤口出具检查报告。

肿瘤评估和分期

一旦组织活检确诊鳞癌，需要进一步评估肿瘤的分期，以制定最合适的治疗方案。原发肿瘤的影像检查可以指导手术治疗，特别是用于选择肿瘤切除还是截肢等更彻底的手术。可能还需要评估区域淋巴结受累情况和是否存在远端转移扩散。

原发肿瘤的评估

✓: 所有 EB 鳞癌患者都应在多学科会议上进行讨论，尽可能包括这些相关专家：皮肤科医生、整形外科医生、组织病理医生和肿瘤医生。这样可以审核组织病理，确定分期，制定治疗计划。（推荐等级 GPP）

D: 较大的鳞癌（直径 \geq 5cm）或位于难以诊断的解剖位置的鳞癌应进行影像检查，以评估其范围，搞清楚其是否涉及肌腱、神经和血管等下层结构。磁共振成像是首选检查方法，但如果无法进行磁共振成像，可以进行 CT 扫描。（推荐等级 D，证据级别 3）

局部淋巴结评估

D: EB 患者通常有炎症、皮肤伤口细菌定植或感染造成的淋巴结肿大。尽管如此，评估淋巴结肿大对判断是否有鳞癌转移及制定治疗方案仍很重要。（推荐等级 D，证据级别 3）

1. 如果在有鳞癌的情况下临床上可触及区域淋巴结，则应采用超声引导下的细针穿刺（反复穿刺无确定结果时，应进行手术活检）寻找鳞癌细胞。如果活检阴性，则不需要进一步检查，但应每 3 个月检查一次淋巴结。如果有进一步肿大的迹象，需再次活检。如果腋窝瘢痕明显导致淋巴结触诊困难，超声评估可能有所帮助。

2. 如果淋巴结活检为鳞癌转移阳性，应考虑进行区域淋巴结清扫术。通常可以和手术切除原发性鳞癌同时进行。
3. 有鳞癌的 EB 患者可进行前哨淋巴结活检 (SLNB)。然而，迄今为止所有关于 EB 患者 SLNB 的报道均为淋巴结鳞癌阴性。没有证据表明 SLNB 结果可以预测 EB 鳞癌的预后，也没有证据表明对 SLNB 阳性患者进行区域淋巴结清扫会影响最终的临床结果
4. 如果穿刺或活检发现淋巴结病变，应做区域淋巴结清扫术，尽管还没有证据表明它会影响预后。无论如何，去除淋巴结鳞癌沉积物可以减少溃疡和沉积物引起的局部并发症。
5. 如果未证实淋巴结鳞癌，则不应进行区域淋巴结清扫术(选择性淋巴结清扫术)，因为这可能造成区域淋巴水肿，加重 EB 患者的水疱、慢性伤口和渗液。

远端转移的分期

D: 诊断有鳞癌的 EB 患者需要确定分期和有无远端转移及范围，以便后续治疗（推荐等级 D，证据级别 3）

1. 原发性鳞癌最大直径 $\geq 5\text{cm}$ ，或有转移扩散迹象(如局部骨痛、肝功能异常、呼吸困难)的患者需要做分期。
2. 有条件时应做氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描 (FDG-PET) 和 CT 扫描。在解释结果时应当注意，在 EB 患者中，PET 扫描可能会出现来自慢性皮肤伤口、淋巴结反应性增生、食道和骨髓的非特异性同位素摄取，但结合 CT 扫描有助于阐明摄取增加的意义。
3. 没有条件进行 PET 扫描时，可以进行胸部、腹部和骨盆的 CT 或磁共振成像扫描来发现有无全身或淋巴结转移。
4. 如果无法进行 CT 扫描，可以通过腹部超声和/或骨扫描来发现有无全身或淋巴结转移。

手术治疗

手术切除是 EB 鳞癌的标准治疗方法，但所用技术因原发肿瘤的位置和大小不同而变化。目前有关于广泛局部切除、[莫氏显微手术](#)和截肢在内的一些方法的文章，但是缺乏证据去支持哪种方式更好。在实践临床上，可能会有一种技术在解剖学或功能方面优于另一种。与患者坦率讨论手术方案非常重要，以确保可能需要的广泛切除或截肢与患者的功能和自理能力需求相平衡。

除了肿瘤切除术外，EB 鳞癌也可以选择多种伤口闭合方法，包括部分或全层皮肤移植，使用同种异体或人工皮肤替代物，以及[二期愈合](#)。然而，没有明确的证据表明哪种方式更好。因此，伤口的位置和大小、是否有可用的完整皮肤用于自体移植，以及是否有可用的替代移植材料都是需要考虑的因素。

如果有证据表明区域淋巴结受累，则应做廓清术，最好在切除原发肿瘤的同时进行，以减少麻醉次数。在原发肿瘤手术切除后出现的区域淋巴结疾病或皮下转移可能适合手术切除，以提供姑息性的症状缓解。

广泛局部切除：

D: 广泛局部切除被认为是治疗 EB 鳞癌的首选方法。但是如果影像提示病变累及底层结构

如血管、神经或肌腱，则不能选择此方法，而是需要更彻底的手术（通常是截肢）。（推荐等级 D，证据级别 3）

应考虑以下几点：

1. 理想情况下，临床确定的肿瘤周围应该有 2 厘米的切除边缘。但在实际操作中，可能难以确定肿瘤的范围，边缘也可能受解剖位置的限制。
2. 应使用标记缝合线，以便定位标本进行组织病理学评估。
3. 理想情况下，切除标本应固定在一块板上，在取样前拍照，并对所取的块进行清晰标记，便于识别后续载玻片的来源。这有助于成功定位异常组织。外科医生和组织病理医生之间在操作前讨论也有助于更恰当地取样和解释结果。组织病理学评估应该确定伤口侧面和深部是否已没有癌细胞，并说明无癌细胞的深度。如果边缘不清晰，报告应说明涉及哪些边缘。
4. 组织病理学报告应报告鳞癌细胞的厚度和分化（尽管实际上所有 EB 鳞癌都有可能表现出侵袭性，而与组织学等级无关），以及是否可见血管或神经侵犯。
5. 如果有证据表明边缘有残余的癌细胞，应该考虑对伤口的该部分再次切除。如果因解剖学或功能原因无法操作，则可能需要考虑对受影响的手指或肢体进行截肢。

截肢

D: 如果 EB 鳞癌由于大小或位置无法手术切除，则需考虑截肢。（推荐等级 D，证据级别 3）

: 鳞癌的局部复发可能导致无法再次进行局部切除，从而截肢成为首选疗法。某些情况下，截肢可能优于广泛切除，因为人们认为更积极的手术可以减少复发的风险；然而，目前没有证据支持这一观点。也应该考虑功能恢复，并与患者充分讨论：截肢后使用假体可能比广泛切除术所造成的疼痛和功能损害更轻。（推荐等级 GPP）

1. 如果肿瘤或复发肿瘤不能进行广泛的局部切除，则可能需要截肢。
2. 有时出于功能恢复的考虑会选择截肢而不是切除，特别是考虑到以后使用假体时。
3. 没有证据表明截肢比广泛局部切除术有任何生存优势。
4. 让患者参与决定是否选择截肢是至关重要的；有些人可能更愿意避免截肢以保留功能和独立性，即使这意味着鳞癌可能引起更多并发症，甚至导致更早的死亡。

微创手术

许多不同的微创手术技术已经被用于 EB 鳞癌，包括莫氏显微手术、急速石蜡切片（‘慢 Mohs’）和化学手术 [chemo-surgery，没有找到合适的翻译和确切含义]。

其优点包括：(1) 检查所有切除的组织边缘以进行组织学评估；(2) 确认临床难以界定的 EB 鳞癌的组织学清除率；(3) 保留未受累组织（特别是当肿瘤的位置和大小可能损害功能和/或美观时）。

但是，还应该考虑一些其它因素。首先，EB 鳞癌冰冻切片的解读可能比较困难；即使有经验的病理学家也不容易区分鳞癌与假上皮瘤样增生。其次，EB 皮肤很脆弱，所以微创外科手术需要锋利的手术刀，锋利的低温恒温器刀片，并在切片前完全冷冻组织。第三，如果常规莫氏显微手术使用冷冻切片很困难，可以使用急速石蜡切片（‘慢 Mohs’）。然而，EB 鳞癌的范围可能意味着患者不可能在等待每个切除阶段的结果时保留可能较大的开放切口。最

后，EB 鳞癌有侵袭性，并且有较高的局部、区域和远端复发率。可以认为，选择更大的切除范围是将复发风险降至最低的首选。

: 尽管在一些 EB 鳞癌中使用了微创手术技术，但没有证据表明微创手术对进一步治疗、发病率或死亡率方面有益还是有害。（推荐等级 GPP）

1. 当原发性肿瘤在临床上难以界定因而手术时难以确定切除边缘时，微创外科技术能在 EB 鳞癌的治疗中发挥作用。
2. 当出于功能或美学考虑必须保留正常组织时，微创外科技术能在 EB 鳞癌的治疗中发挥作用。
3. 没有证据表明，对 EB 鳞癌边缘清晰的患者进行微创手术对复发风险有任何影响。

手术伤口闭合

EB 鳞癌切除后伤口闭合方法有多种方法，包括二期愈合，自体表层皮、中厚皮或全厚皮移植，同种异体皮肤移植，尸源皮肤移植，人工皮肤，皮瓣移植，自体或同种异体角化细胞悬浮液，或以上方法的组合。在这些技术中，中厚皮移植是最常用的，通常用网状皮片，尽管 EB 患者的供体部位可能会有延迟愈合。

: 许多不同的伤口闭合技术已经用于 EB 鳞癌。可根据解剖学因素和是否有合适的供体皮肤(用于自体移植)，或是否有其它皮肤替代物来选择不同的方式。（推荐等级 GPP）

: 尽管网状中厚皮移植最常用，但没有足够的证据表明哪种方式能更好地愈合伤口。（推荐等级 GPP）

: 自体皮肤移植可能会发生供皮部位的愈合延迟，如果有较大或多个部位需要闭合，则该方法不合适。（推荐等级 GPP）

非手术治疗

虽然手术是大多数 EB 鳞癌的一线疗法，但某些临床情况，特别是当出现局部复发或远端转移时，需要采取非手术治疗，如放疗或化疗。包括光动力疗法和 5-氟尿嘧啶在内的局部治疗方法也已用于少数患者，特别是早期原位癌。

放疗

放射治疗已广泛应用于 EB 鳞癌的治疗，或者作为原发性肿瘤的确定性或姑息性治疗，或更常见的是用于缓解局部、区域或远端转移，或用于区域淋巴结清扫术后。在 EB 患者中，较大的总辐射剂量会导致严重的蜕皮和皮肤破损，尽管其它病种的患者耐受良好，特别是剂量较小时。放疗也被用作金德勒综合征和 RDEB 患者粘膜鳞癌的确定性治疗方法。

: 放射治疗可能有助于在手术切除前缩小原发肿瘤的大小，但缺乏其作为确定性治疗方法的有效性证据。推荐等级 GPP）

: 对于局部复发性 EB 鳞癌，当无法进行手术时或局部淋巴结清扫术后，放射治疗是一种有效的姑息治疗方式。（推荐等级 D，证据级别 3）

: 放射治疗可用于皮下、淋巴结和远端（如骨）转移的姑息治疗。（推荐等级 D，证据级别

3)

: 在给 EB 患者规划放疗时应谨慎行事，最大限度地减少造成皮肤严重蜕皮的风险。每次使用较低剂量（如 2 Gy）有助于减少对周围或上皮的毒性。（推荐等级 GPP）

常规化疗

只有少量病例报告描述了使用常规化疗缓解晚期 EB 鳞癌。使用的药物包括顺铂、卡铂、紫杉醇，氟尿嘧啶，阿霉素，甲氨蝶呤。一些研究报道化疗可以对患者有部分缓解，尽管只用于非常晚期的患者并且几乎没有随访数据。考虑 EB 鳞癌的常规化疗时，尤其当治疗可能导致中性粒细胞减少时，应考虑静脉留置导管导致败血症的问题。

: 使用常规化疗做 EB 鳞癌的姑息性治疗可能有一些好处，但静脉留置导管导致败血症和中性粒细胞减少的风险，可能大于这些好处。（推荐等级 GPP）

替代生物学方法

大量新型生物制剂，尤其是表皮生长因子受体 (EGFR) 拮抗剂和酪氨酸激酶抑制剂，已被用于非 EB 鳞癌中。有少量病例报道显示，使用西妥昔单抗（一种结合 EGFR 胞外结构域的单克隆抗体）治疗强烈表达 EGFR 的转移性 EB 鳞癌有良好结果。口服酪氨酸激酶抑制剂厄洛替尼 [erlotinib] 可能是这类患者中另一种对晚期疾病有效的药物。这两类药物可能常引起痤疮样皮疹和胃肠道紊乱。

: EGFR 拮抗剂和酪氨酸激酶抑制剂可能对晚期 EB 鳞癌有缓解作用，尽管证明其益处的证据有限。（推荐等级 GPP）

其他非手术技术

许多其他非手术方式已被用于 EB 鳞癌，尽管大多数都是个案报告且关于反应和结果的信息很少。这些方法包括皮肤磨削术、冷冻疗法、杀结核菌素、局部 5-氟尿嘧啶和注射纯化蛋白衍生物，以及 CO2 激光。局部 5-氨基乙酰丙酸 [5-aminolae-vunlinic acid] 光动力疗法已成功应用于一例 RDEB 患者的手指鲍文病 [Bowen disease，一种非常早期的皮肤原位鳞癌]。最近，有报道称 EB 鳞癌对电化学疗法有良好反应。高温隔离肢体灌注是用于治疗晚期非黑色素瘤癌症的一种方式；尽管在 EB 中没有报道，但这可能是一种潜在的有用疗法。

: 电化学疗法可能是一种潜在的治疗 EB 鳞癌的方法。（推荐等级 D；证据级别 3）

: 其它非手术治疗 EB 鳞癌单个病例报告并没有提供表明其益处的证据。（推荐等级 GPP）

: 尽管原位癌相对于侵袭性鳞癌相对罕见，使用场景较少，但光动力疗法可能对 EB 的鲍文病有效。（推荐等级 GPP）

假肢

许多鳞癌位于肢体的 EB 患者，当出现晚期原发性或复发性疾病并且不适合局部广泛切除时，就需要截肢。从功能上讲，失去部分肢体影响巨大，尤其是对其它肢体的疤痕和挛缩损害了

功能和活动能力的人。虽然 EB 患者残肢的皮肤很脆弱，但有成功使用假肢的例子，使患者能够移动，行走和使用手臂。一般来说，使用轻质假体材料和软衬垫(如硅胶垫)可以减少残肢的创伤并有助于负重。

D: EB 患者截肢后可以成功使用假肢，护理时尽量减少对残肢的创伤或摩擦即可。(推荐等级 D; 证据级别 3)

预防

EB 引起的鳞癌发生较早，经常有多处原发癌，预后很差。此外，即使早期发现和积极手术切除似乎对存活结果也没什么影响，也不能阻止更多的原发肿瘤。其他易患皮肤鳞癌的疾病，如着色性干皮病和实体器官移植的经验表明，全身使用类维生素 A 有助于减少新肿瘤的发生。其他治疗方法，如光动力疗法或局部咪喹莫特，可在侵袭性鳞癌形成之前早期治疗肿瘤，可能对 EB 患者也有益。尤其是在因皮肤疤痕、发炎或糜烂导致原位鳞癌难以检测的地方。

全身性类维生素 A

仅有一项关于 RDEB 患者全身性使用类维生素 A 的一期临床试验，其中异维甲酸的剂量为 0.5 mg/kg 每天，持续 8 个月。这种疗法耐受性良好，尽管有些患者在治疗过程中皮肤脆弱性增加。还有一份病例报告描述了对中度泛发性 JEB 患者的大面积角化棘皮瘤使用全身性阿维 A 酯 (1mg/kg 每天); 对角化棘皮瘤的生长没有影响，并且在治疗 2 个月后由于副作用停止。迄今为止，还没有探索全身使用类维生素 A 是否可能化学预防 EB 鳞癌的研究。

D: EB 患者全身使用类维生素 A 的耐受性和安全性良好。(推荐等级 D; 证据级别 3)

✓: 虽然没有临床试验研究全身使用类维生素 A 能否对 EB 鳞癌起到一级或二级化学预防效果，其它引起皮肤鳞癌风险上升的疾病的经验表明，这类药物可能对鳞癌风险较高的 EB 患者有预防作用。(推荐等级 GPP) [注：一级预防和二级预防是癌症领域的术语。一级预防预防癌症发生。二级预防阻止原发癌恶化。]

其他方法

5-氨基乙酰丙酸光动力疗法已用于治疗 RDEB 鲍文病患者，可能是一种 EB 原位癌亚临床病灶在发展为侵袭性鳞癌之前的治疗方法。同样，其他局部治疗措施如 5-氟尿嘧啶或咪喹莫特可能是早期疾病的潜在治疗方法。然而，目前没有证据支持使用这些方法。

临终关怀

由于 EB 中鳞癌的侵袭性非常强，许多患者已经到了无法“治愈”，需要为患者减小痛苦、提供最佳的生活质量的阶段。理想情况下，治疗应该由多学科医疗团队来负责，包括皮肤科医生、专科护士、外科医生、肿瘤科医生、心理医生，和疼痛或姑息治疗专家。然而，任何整体决策过程的核心都是患者本人及其家人/照顾者。在某些情况下，患者可能选择不接受特定治疗，即使他们收到的医疗建议表明这可能对他们有益。确保患者了解所有可能的选择、

每种选择的利弊，并支持他们的选择（如果有的话），是至关重要的。在做决定时（如，最后的时间希望在哪里、饮食和补水）也应该听取患者和家人的意愿。

疼痛管理

EB 合并晚期鳞癌患者可能会因原发肿瘤、局部扩散或远端转移而感到疼痛。在生命的尽头，应努力减轻这种疼痛，不必纠结阿片类镇痛药的耐受性或成瘾。但需要注意，大剂量的阿片类镇痛药可能会使患者反应迟钝。阿片类药物可通过多途径给药，以缓解持续疼痛、急性疼痛或手术疼痛。含吗啡的水凝胶可直接贴在疼痛的恶性伤口上，并在每次换药时更换。也可以用皮下注射泵持续注射阿片类药物，可以用软硅胶带固定套管以便于取出。阿片类药物贴剂也可用于缓释镇痛，并可使用医用除胶喷剂无痛取下。放射治疗可用于减轻骨转移引起的疼痛。

C: 对于 EB 合并鳞癌的患者，在生命末期应给予适当的镇痛以减轻疼痛。EB 患者可安全使用多种阿片类镇痛给药途径，包括局部使用吗啡凝胶。（推荐等级 C；证据级别 1）

伤口管理

恶性 EB 伤口常常伴有明显的渗出物和气味。气垫床可以分散压力，使患者更舒适，并有助于应对大量渗液。很多专门设计的敷料可以从皮肤上吸走渗液，减轻浸渍。木炭、蜂蜜或银离子敷料可以减轻气味，除臭剂可以掩盖气味。当 EB 鳞癌或转移瘤覆盖血管，特别是像腹股沟或腋窝这些地方较大的动脉和静脉时，有肿瘤侵袭和大出血的风险。在这种情况下，应确保身边有深色毛巾来吸收和覆盖失血，并可以皮下注射或口服苯二氮卓类药物，如咪达唑仑，以减轻患者的焦虑。

: 使用各种专门处理渗液或气味的敷料有助于处理 EB 鳞癌伤口。（推荐等级 GPP）

: 当 EB 鳞癌或转移灶覆盖血管时，应考虑有大出血的风险，以及发生这种情况时如何减轻患者和家属的焦虑。（推荐等级 GPP）

心理支持

理想情况下，EB 患者的心理支持应该是持续的并且是多学科护理的一部分。在诊断出鳞癌后，患者及其家人/护理人员的心理需求可能会大大增加。面临生命终结时，帮助患者和家属适应情况并与他们沟通其关切和愿望很重要。当患者死亡后，应给家人提供持续的丧亲支持。

: 对 EB 患者和家人/护理人员的心理支持在整个生命过程中都很重要，在鳞癌确诊后和走向临终关怀阶段时尤为重要。（推荐等级 GPP）

: 患者去世后，家人或照护者仍希望得到支持。（推荐等级 GPP）

其他措施

在临终关怀期间，EB 患者在更换敷料或个人护理时可能会感到非常不适。在某些情况下，

可以做留置导尿以减少如厕和敷料污染。虽然在非必要时，由于尿道狭窄的风险，一般会避免给 EB 患者置导尿管，但在濒临死亡的情况下不必考虑这一点。当口服摄入量明显减少时，患者可能会口渴。只要不给患者造成过多的痛苦，可以考虑给予鼻胃管（鼻胃管用柔软的硅胶胶带固定）或皮下补液。对于濒于死亡的 EB 患者，应该权衡更换敷料的益处（舒适度、渗出液和气味控制）与敷料可能带来的不适。理想情况下，应该是患者和/或家人/照顾者共同决定如何以及何时更换敷料。

: 在 EB 患者临终时期，有时候导尿、鼻饲或皮下补液的好处超过其带来的不适感。同样，患者在这一阶段可能更愿意减少甚至拒绝更换敷料。而患者和家人/照顾者应该是这个决定的核心。（推荐等级 GPP）

致谢

略

参考文献

略

附录一

证据级别

1++	高质量的荟萃分析、RCT（随机对照试验）系统评价或偏倚风险极低的 RCT
1+	精心开展的荟萃分析、系统评价或 RCT，偏倚风险低
1-	具有高偏倚风险的荟萃分析、系统评价或 RCT
2++	病例对照或队列研究的高质量系统评价
	高质量的病例对照或队列研究，混杂或偏倚风险极低，因果关系可能性高
2+	实施良好的病例对照或队列研究，混杂或偏倚风险低，因果关系可能性中等
2-	病例对照或队列研究，混杂或偏倚风险高，非因果关系风险大
3	非分析性研究，例如病例报告、病例系列
4	专家意见

良好实践要点

根据指南制定小组的临床经验推荐的最佳实践

改编自 NHS 苏格兰大学间指南网络的《SIGN 50 指南开发者手册》，2014 年 1 月修订版。

推荐等级

-
- A** 至少有一项荟萃分析、系统评价或 RCT 被评为 1++，可直接适用于目标人群；或
主要由被评为 1+ 的研究组成的证据体系，可直接适用于目标人群，并证明结果总体一致
 - B** 包括评级为 2++ 的研究在内的一系列证据，这些研究直接适用于目标人群，并证明结果总体一致；或
从评级为 1++ 或 1+ 的研究中推断出的证据
 - C** 包括评级为 2+ 的研究在内的一系列证据，可直接适用于目标人群，并证明结果总体一致性；或
从评级为 2++ 的研究中推断出的证据
 - D** 证据级别 3 或 4；或
从评级为 2+ 的研究中推断出的证据
-

RCT，随机对照试验。建议等级与建议所依据的证据强度有关。它并不反映建议的临床重要性。