

皮膚がん診療ガイドライン第4版 基底細胞癌診療ガイドライン 2025

公益社団法人日本皮膚科学会

一般社団法人日本皮膚悪性腫瘍学会

皮膚がん診療ガイドライン策定委員会（基底細胞癌診療ガイドライングループ）

帆足俊彦¹ 石川雅士² 上原治朗³ 神谷伸彦⁴ 前田進太郎⁵ 中村善雄⁶七戸龍司⁷ 平林 恵⁸ 宮垣朝光⁹ 古賀弘志¹⁰ 中村泰大¹¹ 内 博史¹²

目 次

第1章	基底細胞癌診療ガイドラインについて	1831
1	本ガイドラインの目的	1831
2	改訂の目的	1831
3	本ガイドラインの適応が想定される対象者，および想定される利用対象者	1831
4	本ガイドラインを使用する場合の注意事項	1832
5	改訂ガイドラインの特徴	1832
6	エビデンス収集方法（文献検索）	1833
7	システマティックレビューの方法	1833
7.1	個々の報告に対する評価（STEP 1）	1833
7.2	エビデンス総体の総括（STEP 2）	1833
7.3	定量的システマティックレビュー（メタアナリシス）	1833
7.4	定性的システマティックレビュー	1833
7.5	システマティックレビューレポートの作成	1833
8	推奨決定の方法	1833
8.1	各CQ担当者内での検討	1833
8.2	推奨決定会議	1834
9	作成過程におけるCQ番号の変更について	1834
10	ガイドライン改訂作業の実際	1834
10.1	改訂委員会	1834
10.2	基底細胞癌診療ガイドライングループ会議	1834
10.3	パネル会議	1835
11	外部評価（予定）およびパブリックコメント，専門家コメント	1835
12	今後の改訂	1835
13	出版後のガイドラインのモニタリング	1835
14	資金	1835

- 1) 日本医科大学皮膚科（基底細胞癌診療ガイドライン代表委員）
- 2) 埼玉県立がんセンター皮膚科
- 3) がん研究会有明病院皮膚腫瘍科
- 4) 川崎医科大学放射線腫瘍学
- 5) 金沢大学医学部皮膚科
- 6) 慶應義塾大学医学部皮膚科
- 7) 市立札幌病院形成外科
- 8) 帝京大学溝口病院皮膚科
- 9) 聖マリアンナ医科大学皮膚科（統括委員）
- 10) 北戸田アルプス皮膚科（統括委員）
- 11) 埼玉医科大学国際医療センター皮膚腫瘍科・皮膚科（統括委員長）
- 12) 国立病院機構九州がんセンター皮膚腫瘍科（統括委員）

15	利益相反	1835
15.1	利益相反の申告	1835
15.2	COI への対応と対策	1835
第 2 章	基底細胞癌総論	1836
1	基底細胞癌の定義，疫学，病因	1836
1.1	定義	1836
1.2	疫学	1836
1.3	背景因子	1837
1.4	発症危険因子	1837
1.5	分子生物学的発症機序	1838
2	基底細胞癌の診断	1839
2.1	臨床病型	1839
2.2	臨床診断	1840
2.3	生検	1840
2.4	病理組織	1840
2.5	組織型	1840
2.6	画像診断	1842
2.7	再発リスク分類	1842
2.8	病期分類	1842
2.9	進行と転移	1843
3	基底細胞癌の治療方針	1844
3.1	病歴聴取，視診，触診，ダーモスコピー，生検，領域リンパ節触診など	1844
3.2	画像検査と転移巣の評価	1844
4	手術療法	1844
4.1	はじめに	1844
4.2	外科的切除と Mohs 手術（本邦保険適用外）	1844
4.3	切除マージン	1848
4.4	転移巣に対する手術療法	1849
5	放射線療法	1849
5.1	はじめに	1849
5.2	治療適応	1850
5.3	照射方法	1850
5.4	治療成績	1850
5.5	有害事象	1851
5.6	おわりに	1851
6	非手術・非放射線局所療法	1851
6.1	はじめに	1851
6.2	5-fluorouracil (5-FU) 軟膏	1851
6.3	凍結療法	1852
6.4	光線力学的療法（photodynamic therapy : PDT）（本邦保険適用外）	1852
6.5	Imiquimod（本邦保険適用外）	1853
6.6	Patidegib（本邦未承認）	1854
6.7	おわりに	1855
7	全身薬物療法	1856
7.1	はじめに	1856
7.2	殺細胞性抗がん剤（本邦保険適用外）	1856
7.3	分子標的薬（本邦未承認）	1856
7.4	免疫チェックポイント阻害薬	1856
8	経過観察	1857

第3章	基底細胞癌診療ガイドライン クリニカルクエスション (CQ) と推奨	1858
CQ1	有色素性基底細胞癌において縮小マージン切除を行うことは勧められるか？	1858
CQ2	切除断端陽性の基底細胞癌に対して、術後放射線療法は追加切除に比べて勧められるか？	1862
CQ3	手術療法が困難な主として表在型基底細胞癌に対し、 他の局所療法 (5-fluorouracil (5-FU) 軟膏外用療法, 凍結療法) と 比べ imiquimod 外用療法は勧められるか？	1864
CQ4	手術療法や放射線療法不能もしくは転移性の基底細胞癌に対して、 殺細胞性抗がん剤と比べて免疫チェックポイント阻害薬は勧められるか？	1867
文献		1872

第1章 基底細胞癌診療ガイドラインについて

1 本ガイドラインの目的

本ガイドラインの主たる目的は、本邦における基底細胞癌 (basal cell carcinoma) 患者の治療成績の向上および生活の質の向上を目指して、基底細胞癌診療に関わる臨床的な疑問に対する推奨を明らかにすることである。無色素性の基底細胞癌が多い欧米と異なり、本邦での基底細胞癌は有色素性が多く、本邦における基底細胞癌診療の現状に即した本邦独自の診療指針の策定が必要とされている。本ガイドラインでは、本邦における以下に示すアウトカムを改善することを目的とした。①手術療法後の局所再発率、病理学的完全切除率、②放射線療法後の局所再発率、有害事象、③非手術局所療法後の肉眼的消失率、局所再発率、有害事象、④全身薬物療法後の全生存期間、無増悪生存期間、生活の質 (quality of life) の維持・向上、奏効率。本ガイドラインは、基底細胞癌の診断から治療に関わる医療従事者や市民に診療指針を提供し、基底細胞癌患者やその疑いのある人々に対する効果的・効率的な診療を体系化するとともに、本邦における適切かつ効率的な保険医療を確立することを目指している。

2 改訂の目的

本邦の基底細胞癌診療ガイドラインはメラノーマ、有棘細胞癌、乳房外パジェット病、基底細胞癌の4つの皮膚悪性腫瘍を取り扱う「皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン」¹⁾として2007年11月に出版された。以後2015年1月に第2版²⁾として改訂され出版されている。それ以降の改訂は癌種ごとに独立したガイドラインとなった。基底細胞癌に関しては、今日までダーモスコピーなどの新たな診断技術による診断の低侵襲化、非手術療法や進行期治療としての新規薬物療法の導入などが

相次いでおり、実臨床に即した指針の提供のためには、数年単位でのガイドライン改訂が必要と考えられる。基底細胞癌診療ガイドラインは2021年5月に第3版として出版されている^{3,4)}。今回は第3版の出版より約3年を経て、2025年7月に第4版が出版されることとなり、日本皮膚科学会より委嘱をうけた関係学会や各領域の第一人者からなる改訂委員によって、基底細胞癌についての多方面からの文献を十分に検討し、体系化された指針を作成することに努めた。

3 本ガイドラインの適応が想定される対象者、および想定される利用対象者

本ガイドラインは基底細胞癌の存在が疑われる患者、もしくは基底細胞癌と診断された患者を対象集団とした。対象の性別、病期や重症度、合併症の有無などについては限定せず、臨床現場で広く遭遇するであろう患者状況を想定して作成した。後述のように、欧米、特に白人に生じる基底細胞癌は無色素性であることが多い。一方、日本人を含む東アジア人の基底細胞癌の大多数は有色素性である。東アジア人基底細胞癌患者の診断、治療を想定してガイドラインを作成した。想定される利用者は、基底細胞癌診療に当たるすべての臨床医、看護師、薬剤師、その他の医療従事者を含む医療チーム、医療政策決定者である。また、想定される利用施設としては、一次医療施設 (プライマリケア)、二次医療施設 (救急を含む) とし、一般臨床医が基底細胞癌に効率的かつ適切に対処することの一助となることも配慮した。さらには、基底細胞癌と診断された、もしくは基底細胞癌が疑われる患者・家族をはじめ、基底細胞癌診療に関心を有する国内外の医療・福祉・教育・保険・出版・報道等の関係者、他分野のガイドライン作成者、基底細胞癌診療に関わる行政・立法・司法機関等においても利用が想定される。特に基底細胞癌の患者・家族には基底細胞癌への理解の一

別表 1 皮膚がん診療ガイドライン第 4 版策定委員会（基底細胞癌グループ）委員

	氏名	所属
統括委員長	中村泰大	埼玉医科大学国際医療センター皮膚腫瘍科・皮膚科
統括委員	内博史	国立病院機構九州がんセンター皮膚腫瘍科
	宮垣朝光	聖マリアンナ医科大学皮膚科
	古賀弘志	北戸田アルプス皮膚科
作成委員（代表委員）	帆足俊彦	日本医科大学皮膚科
	石川雅士	埼玉県立がんセンター皮膚科
	上原治朗	がん研究会有明病院皮膚腫瘍科
	神谷伸彦	川崎医科大学放射線腫瘍学
システマティックレビューチーム	前田進太郎	金沢大学医学部皮膚科
	中村善雄	慶應義塾大学医学部皮膚科
	七戸龍司	市立札幌病院形成外科
	平林恵	帝京大学溝口病院皮膚科

助となり、医療従事者と医療を受ける立場の方々の相互の理解・納得のもとに、より好ましい医療が選択され、実行されることを期待する。

4 本ガイドラインを使用する場合の注意事項

ガイドラインは作成時点での最も標準的な診療指針であるが、実際の診療行為を強制するものではなく、法的強制力は有さず、最終的には施設の状況（人員、医療従事者の経験、設備・機器など）や個々の患者の個別性を加味して、対処法を患者・家族と、診療にあたる医師やその他の医療者等との間で、十分な話し合いの上で決定すべきである。また、ガイドラインに記載されている内容に関しては、日本皮膚科学会が責任を負うものとするが、診療結果についての責任は主治医、担当医等の直接の診療担当者に帰属すべきもので、日本皮膚科学会および基底細胞癌診療ガイドライン改訂委員会は責任を負わない。なお、本文中に記載された手技、薬剤および薬剤使用量などは、一部本邦で承認されていない海外臨床試験での結果を含んでいることに注意されたい。

5 改訂ガイドラインの特徴

基底細胞癌診療ガイドラインの改訂に当たっては、臨床現場に柔軟な選択肢が担保されるように考慮した。本ガイドラインの改訂にあたっては皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン策定委員会（後に、皮膚がん診療ガイドライン策定委員会に改称）が設置され、基底細胞癌診療ガイドライングループは7つの作成グループ

（メラノーマグループ、有棘細胞癌グループ、乳房外パジェット病グループ、基底細胞癌グループ、皮膚血管肉腫グループ、皮膚リンパ腫グループ、メルケル細胞癌グループ）の一翼を担っている。策定委員会には統括委員と、それぞれのグループで指名された代表委員が、グループ内の統括とグループ間の調整を行った。各グループにおいて、全国より皮膚科、形成外科、放射線科、腫瘍内科など多領域の医師が策定委員として参加し、議論と修正を重ね、推奨内容を決定した。基底細胞癌診療ガイドライン策定委員一覧は別表1に掲載する。本ガイドラインのクリニカルクエスチョン（clinical question：CQ）と推奨作成に際しては、策定委員のなかで作成委員の他にシステマティックレビューを担当するシステマティックレビューチームを設け、エビデンスの収集やエビデンス評価・統合を実施した。文献検索は日本医学図書館協会に依頼し、ガイドラインに精通した図書館司書が実施した。本ガイドラインはGRADE（Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation）システムの考え方を所々採用した「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3.0」⁵⁾（2021年3月に改訂）に準拠して作成しており、それに基づいてガイドラインの構成や推奨の強さを決定した。第3版と同様にガイドライン等を通じてその知識や技術が広く臨床現場に浸透し、その是非について十分なコンセンサスが確立していると考えられる事項（background question）については、本ガイドラインの前半部分に総論と治療に関する各論を設けてそのなかで紹介した。Background question とするには議論の余地が残る重要臨床事項について、CQ を作成し後半に記述した。

表1 エビデンス総体の総括のエビデンスの確実性（強さ）

A（強）：効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある
B（中）：効果の推定値が推奨を支持する適切さに中等度の確信がある
C（弱）：効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である
D（とても弱い）：効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない

6 エビデンス収集方法（文献検索）

これまでの本邦ガイドラインや海外のガイドラインを参考に基底細胞癌診療に関する重要臨床課題を決定し、それをもとにしてCQを設定した。CQの設定に際しては、その構成要素（PICO（patients, problem, population：P, interventions：I, comparisons, controls, comparators：C, outcomes：O））を検討し、PICOに基づく包括的な文献検索を実施した。本ガイドラインの文献検索は日本医学図書館協会に依頼した。すべてのCQに関してThe Cochrane Library（CDSR・CENTRAL；1966年1月より2023年9月30日まで）、PubMed（1966年1月より2023年9月30日まで）、医学中央雑誌（1983年1月より2023年9月30日まで）を検索した。これらのデータベースにない文献や主要な国際学会での報告についても、システマティックレビューを担当する委員によって必要と判断された場合は、ハンドサーチを行い追加した。

検索後の文献はシステマティックレビューチームに属する改訂委員1名と、当該CQを直接担当しないガイドライン作成グループに属する策定委員1名の計2名で、それぞれ独立して各重要臨床課題と益と害のアウトカムに関する内容のスクリーニング（2次スクリーニング）を行い、採用論文を決定した。

7 システマティックレビューの方法

「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル2020 ver.3.0」の手順に従い、付随する作業用テンプレートを用いた。

7.1 個々の報告に対する評価（STEP 1）

まず個々のCQを担当するシステマティックレビューチームは、アウトカムごとにまとめられた文献集合の個々の論文について、研究デザイン（介入研究、観察研究）ごとにバイアスリスク（選択バイアス、実行バイアス、検出バイアス、症例減少バイアス、その他のバイアス）、非直接性（研究対象集団の違い、介入

の違い、比較の違い、アウトカム測定の違い）を評価し、対象人数を抽出した。効果指標の提示方法が異なる場合は、リスク比、リスク差などに統一し、エビデンス総体として記載した。

7.2 エビデンス総体の総括（STEP 2）

エビデンス総体をアウトカム横断的に統合した全体を「エビデンス総体の総括」と呼び、エビデンス総体の総括に関する評価を行い、エビデンス総体の総括のエビデンスの確実性（強さ）を1つに決定した。エビデンス総体の総括のエビデンスの確実性（強さ）は表1の通りに分類した。

7.3 定量的システマティックレビュー（メタアナリシス）

研究デザインが同じで、PICOの各項目の類似性が高い場合には、効果指標を量的に統合するメタアナリシスを行い、エビデンス総体の強さを検討する一項目として考慮した。

7.4 定性的システマティックレビュー

定量的システマティックレビュー（メタアナリシス）を行うことができない場合は、定性的システマティックレビューを行った。

7.5 システマティックレビューレポートの作成

以上の定量的または定性的システマティックレビューの結果をエビデンス総体の強さとしてシステマティックレビューレポートにまとめ、エビデンス総体の総括とともに推奨作成の資料とした。

8 推奨決定の方法

8.1 各CQ担当者内での検討

アウトカム全般に関する全体的なエビデンスの確実性ととも、望ましい効果（益）と望ましくない効果（害と負担など）のバランスを考慮し、推奨を作成し

た。

望ましい効果と望ましくない効果の重要度（重みづけ）については、CQ リストの重要度、およびエビデンス総体の総括の重要度をもとに再評価し決定した。以上のエビデンスの確実性、望ましい効果と望ましくない効果のバランス、患者の価値観・好みにコスト等も加味して総合的に推奨の向きと強さを勘案し、各CQ担当者内での協議を経て推奨決定会議に提出した。

8.2 推奨決定会議

改訂委員会推奨決定会議（パネル会議）において、各CQのシステマティックレビュー担当者から事前に提出された資料（評価シート・エビデンス総体、システマティックレビューレポート）を参考に各レビュー担当委員が検討結果を報告した。その後、作成委員を交えて推奨について、本邦独自の医療行政や医療経済を含めた社会的背景などを加味しつつ綿密に議論した。なお多様な意見を取り入れるため作成委員にシステマティックレビュー担当者もパネリストとして加えて推奨決定のための投票を行った。投票に際して以下の推奨決定方法を事前に決定しておいた。

i. できる限り多数の基底細胞癌診療ガイドライン策定委員が投票に参加する。

ii. 投票を行うCQに関連して、規定を超える経済的利益相反（COI）または学術的COI、その他のCOIを有する委員は、議論には参加するが投票を棄権する。

iii. 以下のいずれかの選択肢の一つに投票を行う

- ・行うことを推奨する（強い推奨） 1
- ・行うことを提案する（弱い推奨） 2
- ・行わないことを提案する（弱い推奨） 3
- ・行わないことを推奨する（強い推奨） 4
- ・推奨なし

iv. 推奨の向きと強さの決定には、evidence to decisions framework (EtD) を用いて、以下の方法で推奨のタイプを決定する。これは2019年11月第1回 Minds Tokyo GRADE Center Workshop の方法を一部改変したものである。

① 80%以上の票が「強い」推奨に集中したら、「強い」推奨とする。

② ①の条件は満たさないが、80%以上の票が特定の方向に集中した場合、一方の「条件付き」推奨とする。

③ ①②の条件は満たさないが、「当該介入または比較対照のいずれかについての条件付き推奨」に80%以

上の票が集中した場合、「当該介入または比較対照のいずれかについての条件付き推奨」とする。

④ ①～③ともに条件を満たさない場合は、結果を公表した上で討論し、再投票する。

⑤ 本行程を3回繰り返しても決定できない場合は、「推奨なし」とする。

各CQの投票直前に各種COIの有無について再度確認し、規定を超えるCOIを有する委員は投票を棄権することとした。投票結果については、各CQの解説文中に示した。委員は該当するCOIの開示を行った。

9 作成過程におけるCQ番号の変更について

作成過程におけるCQ番号の変更は特になかった。

10 ガイドライン改訂作業の実際

基底細胞癌診療ガイドライン第4版は2023年3月に第1回改訂委員会を開催し、改訂作業を開始した。以降、以下のように、4回の基底細胞癌診療ガイドライングループ会議、3回のパブリックコメントと専門家のコメントによる外部評価を経て、本ガイドラインは作成された。予備会議として推奨の提案や質疑応答を行い（メール会議）、基底細胞癌診療ガイドライン会議での意見交換を効率化した。

10.1 改訂委員会

・第1回全体会議（下記同内容を2回施行：2023年3月17日（金）、3月23日（木）ウェブ会議）

＊2023～2024年での改訂予定を決定（2024年度公開予定）

＊各グループ作成委員の紹介

＊ガイドライン作成作業のロードマップおよび概要紹介

・第2回全体会議（2023年12月8日（金）：メール会議）

＊各ガイドライングループの作成進捗状況確認

＊メタアナリシス RevMan® 契約に関する各グループ使用調査

10.2 基底細胞癌診療ガイドライングループ会議

・第1回会議 2023年4月26日（水）ウェブ会議

＊基底細胞癌診療ガイドライン第4版のCQ作成チーム、システマティックレビューチームのメ

ンバー紹介

＊ロードマップの確認

・第2回会議 2023年5月29日（月）ウェブ会議

＊CQの草案設定・確認

・第3回会議 2023年9月4日（月）ウェブ会議

＊CQの最終決定・確認

10.3 パネル会議

・2024年5月26日（日）TKP ガーデンシティ PREMIUM 東京駅丸の内中央にて開催した。委員全員が現地参加であった。

11 外部評価（予定）およびパブリックコメント、専門家コメント

本改訂ガイドラインは3つの外部評価グループからの評価を受けた。1つは日本皮膚科学会より、ガイドライン策定作成委員会委員を兼任しない学会代議員による評価を受けた（2025年3月11日～4月10日）。もう1つは日本皮膚悪性腫瘍学会より、学会評議員から専門家コメントによる評価を受けた（2025年2月27日～3月27日）。さらに公益財団法人日本医療機能評価機構が運営するEBM普及推進事業 Minds および日本皮膚悪性腫瘍学会のホームページでパブリックコメントを募集した（2025年2月28日～3月27日）。これらのパブリックコメント、専門家コメントの内容を考慮し、コメントによる修正を行った上で、最終的な推奨を決定した。

12 今後の改訂

今後も医学の進歩や社会の変化とともに基底細胞癌に対する診療内容も大きく変化すると予想される。そのため、本ガイドラインも定期的な改訂が必要になると考えられる。これまでどおり5年ごとを目処に改訂するとともに、必要に応じて臨時改訂を行い、日本皮膚科学会のホームページに提示していく予定である。皮膚がん診療ガイドライン委員会が発足し、ガイドライン初版を出版してから17年が経過した。過去に作成された本邦基底細胞癌診療ガイドラインは、本邦の社会的背景や診療背景を加味してきたものの、主として診療のグローバルスタンダードを示すことに注力してきたと言える。これは、東アジア発の質の高いエビデンスが極めて少ないためガイドラインの参考文献をほとんど欧米発のものとせざるを得なかったことによる。

今回の改訂では、東アジア発のデータを積極的に採用し、「東アジア独自」の診療ガイドラインとすることを目指した。しかし、まだまだ欧米からの参考文献が多い現状は否めない。特に薬物療法に関してはほぼ欧米からの報告を基にしている。東アジア人の基底細胞癌は有색素性が多いといった、欧米と異なる特徴、東アジアの医療行政事情や医療経済学的な視点を含めることで、東アジアの基底細胞癌診療の高い信頼性や独自性を世界に適切に示すガイドラインが作成されるべきであろう。

13 出版後のガイドラインのモニタリング

ガイドライン公開後、アンケート調査で本ガイドラインの普及度、診療内容の変化を検討する。

14 資金

このガイドライン作成に要した資金はすべて日本皮膚科学会が負担した。日本皮膚科学会の定める基準により策定委員会出席に関わる旅費や日当、宿泊の支援をうけた。原稿料などの支払いは一切なく、これらの支援が指針作成へ影響を及ぼすものではなかった。

15 利益相反

15.1 利益相反の申告

2023年6月に日本医学会より公表された「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス」（以下、参加基準ガイダンス）⁶⁾に従い、ガイドライン改訂委員会委員、外部評価委員が就任時に前年にさかのぼって過去3年間分とガイドライン公表までの1年ごとの利益相反（conflict of interest：COI）の開示を行った。申告に際しては、1）委員本人のCOI、委員の配偶者のCOI、2）1親等親族または収入・財産的利益を共有する者のCOI、3）委員が所属する組織・部門にかかる組織のCOIを、参加基準ガイダンスの定めるCOI自己申告書にて金額区分（図1A、1B）とともに申告した。対象期間は2020年1月1日から2024年12月31日までとした。

15.2 COI への対応と対策

基底細胞癌診療ガイドライン策定委員に、経済的COI、学術的COIを有する者はなかった。また各CQの投票の際に前述の通り各種COIの有無について再度確認した。

図 1 CPG 策定参加者と COI

(A) CPG 策定参加者と 1 親等内家族の COI 自己申告項目の開示基準額と金額区分

(B) CPG 策定参加者にかかる組織 COI 申告項目と開示基準額以上の金額区分（参加基準ガイダンス⁶⁾より）

A

1. 企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職の有無と報酬額
基準額 100万円/企業/年 金額区分: ①100万円≤ ②500万円≤ ③1000万円≤
2. 株の保有と、その株式から得られる利益（最近1年間の本様式による利益）
基準額 100万円/企業/年 金額区分: ①100万円≤ ②500万円≤ ③1000万円≤
3. 企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた金額
基準額 100万円/企業/年 金額区分: ①100万円≤ ②500万円≤ ③1000万円≤
4. 1つの企業や営利を目的とした団体より、会議の出席（発表、助言など）に対し支払われた日当、講演料などの報酬
基準額 50万円/企業/年 金額区分: ①50万円≤ ②100万円≤ ③200万円≤
5. 1つの企業や営利を目的とした団体がパンフレット、座談会記事などの執筆に対して支払った原稿料
基準額 50万円/企業/年 金額区分: ①50万円≤ ②100万円≤ ③200万円≤
6. 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する研究費（産学協同研究、受託研究、治験など）
基準額 100万円/企業/年 金額区分: ①100万円≤ ②1000万円≤ ③2000万円≤
7. 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金
基準額 100万円/企業/年 金額区分: ①100万円≤ ②500万円≤ ③1000万円≤
8. 企業などが提供する寄付口座
金額などからの寄付口座に所属し、寄附金が実際に割り当てられた100万円以上のものを記載
9. その他の報酬（研究とは直接関係しない旅行、贈答品など）
基準額 5万円/企業/年 金額区分: ①5万円≤ ②20万円≤ ③50万円≤

B

6. 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する研究費（産学協同研究、受託研究、治験など）
基準額 1000万円/企業/年 金額区分: ①1000万円≤ ②2000万円≤ ③4000万円≤
7. 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金
基準額 200万円/企業/年 金額区分: ①200万円≤ ②1000万円≤ ③2000万円≤

第2章 基底細胞癌総論

1 基底細胞癌の定義、疫学、病因

1.1 定義

基底細胞癌という名称は腫瘍胞巣の辺縁が表皮の基底細胞に似ていることから付けられた⁷⁾。基底細胞癌は毛包間上皮や毛包の基底細胞を由来とするがん種であることが明らかになってきた⁸⁻¹³⁾。組織学的に細胞質が

乏しくクロマチンが濃染する基底細胞様 (basaloid) 腫瘍細胞が、柵状配列 (palisading) を伴って島状ないし胞巣状に増殖しているのが特徴である。

1.2 疫学

基底細胞癌は欧米、本邦共に皮膚がんのうちで最も多い¹⁴⁻¹⁶⁾。米国では2024年12月現在、基底細胞癌はがんレジストリに含まれていない¹⁷⁾。米国 Kaiser Permanente Northern California で集積されたデータによると、1998～2012年度調査においては、535人/10

万人・年の罹患率であった¹⁴⁾。人種別に見ると10万人・年あたり白人が1,035人、多人種が549人、ヒスパニックが63人、アジア人（ネイティブアメリカンを含む）21人、黒人9人と白人に圧倒的に多い¹⁴⁾。特に白人では生涯の間、約30%に罹患すると報告されている¹⁸⁾。白人、ヒスパニック、アジア人では皮膚がんのうちで基底細胞癌が最も多いが、黒人では有棘細胞癌について2番目である^{19,20)}。本邦では2016～2017年の全国がん登録データによると、3.63人/10万人・年であった¹⁶⁾。男女比は欧米では1.2:1と男性にやや多い¹⁴⁾。本邦では男女比は1:1.05と、男女差はほぼない¹⁶⁾。平均発症年齢は欧米では65.25歳、本邦では74.3歳であった^{14,16)}。欧米、本邦、韓国からの報告によると、いずれにおいても年々罹患率は上昇している^{14,21～23)}。

好発部位は顔面であり、米国ミネソタ州の報告では頭頸部に発症した割合が、男性67.6%、女性62.7%（2000～2010年度調査）、男性85.9%、女性83.5%（1976～1984年度調査）であった²⁴⁾。本邦では頭頸部に発症した割合が79.7%（2016～2017年度調査）であった¹⁶⁾。さらに、顔面に発症した割合が61.7%（2012年度調査）、71%（1987～1991年度調査）であり、顔面の発症頻度は減少しているが、依然として最も高い^{25,26)}。

白人の基底細胞癌は色素性病変が6%と少ない¹⁹⁾。一方、本邦では黒色が37.8%、黒褐色が30.4%、紅褐色が11.9%、褐色が7.9%であり、これらを色素性としてまとめると88.0%となる²⁶⁾。色素の有無に関しては欧米、特に白人症例と、本邦症例とは大きく異なる。

1.3 背景因子

基底細胞癌は前述のように高齢者に多い疾患であるが、基底細胞母斑症候群（Gorlin 症候群）、色素性乾皮症、放射線照射後、免疫不全状態の患者においては、若年者にもみられる。脂腺母斑も基底細胞癌発症の母地となると考えられており、以前は予防的切除が行われていた⁸⁾が、報告により意見や結論が異なる。以前は脂腺母斑上に生じた基底細胞癌と診断されていたものの多くが毛芽腫である可能性が指摘されている^{27～29)}。近年報告された、脂腺母斑の病理組織を検討した22編（本邦報告3編を含む^{30～32)}）のメタアナリシスによると、基底細胞癌は脂腺母斑の1.7%（95%信頼区間 0.9～3.2%、 $P<0.001$ ）に見られた³³⁾。16歳以下の脂腺母斑においては、基底細胞癌の発症はなかったとの報告があり^{34,35)}、小児期での脂腺母斑の切除には否定的な意見がある³⁶⁾。一方、切除した脂腺母斑の0.8%に基底細胞

癌がみられ、平均年齢が12.5歳であったため予防的切除を行うべきとする報告もある³⁷⁾。また、脂腺母斑から生じた転移を伴う皮膚悪性腫瘍が12例報告されており、その中に基底有棘細胞癌が1例含まれていた³⁸⁾。脂腺母斑から生じた腫瘍の切除時年齢の平均が、基底細胞癌で49.7歳、毛芽腫で40.8～48.9歳であり、通常の基底細胞癌より発症年齢が低い^{28,29)}。基底細胞癌の発症予防のために脂腺母斑を切除した方がよいという十分なエビデンスは未だ存在しない。個々の症例で脂腺母斑を切除するか、経過観察とするかは、前述のエビデンスをよく説明し、協議のうえで決定すべきだろう³³⁾。

1.4 発症危険因子

欧米では紫外線の影響が考えられている³⁹⁾。特に小児期および青年期の紫外線曝露の影響が大きい³⁹⁾。基底細胞癌は65変異/megabaseと、高い遺伝子変異量（tumor mutational burden：TMB）を有し、紫外線誘発特有の変異（C:T、もしくはCC:TT）を高確率で有することが知られている^{40～42)}。

欧米では紫外線曝露が多い低緯度地域での基底細胞癌罹患率が、高緯度地域よりも高いことが知られている²¹⁾。本邦の調査（1987～1991年度調査）においても罹患率は、北海道の0.746人/10万人・年（211人/2,820万人）に比べ、九州地区で1.61人/10万人・年（794人/4,940万人）と差がある^{26,43)}。ハワイ島在住の日本人の罹患率は29.1人/10万人・年（1983～1987年度調査）と、前述の本邦罹患率3.63人/10万人・年と比べ格段に多い^{16,44)}。日本人でも紫外線の影響は大きいと推測される。フランスの98,995人の女性を対象とした後ろ向き研究では、15歳未満時にsun protecting factor 8以上の日焼け止めを用いていた群では基底細胞癌の発症率が有意に低かった⁴⁵⁾。オーストラリアでは1980年代からマスメディアによる皮膚がんの早期発見と紫外線曝露の防止を行っている⁴⁶⁾。その結果、45歳未満の有棘細胞癌および基底細胞癌の発症率が、2000年から2011年にかけて減少した⁴⁷⁾。一方、本邦の多施設共同症例対照研究では、小児期の帽子着用習慣は相対危険度0.51（95%信頼区間 0.26～1.02）であり、予防因子として有意ではなかった⁴⁸⁾。本邦において紫外線は基底細胞癌の発症に影響を与えと考えられるが、紫外線防御が基底細胞癌の発症予防につながるかを示す疫学的根拠は乏しい^{2,3)}。

放射線曝露により基底細胞癌の発症率が上昇するこ

図2 基底細胞癌における Hedgehog シグナル伝達系

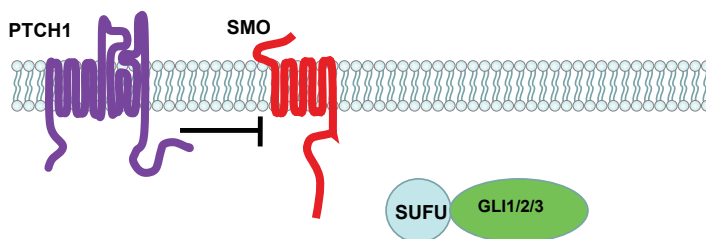
(A) 定常状態

Patched 1 (PTCH1) は Hedgehog (Hh) 非存在下では smoothened (SMO) を抑制している。

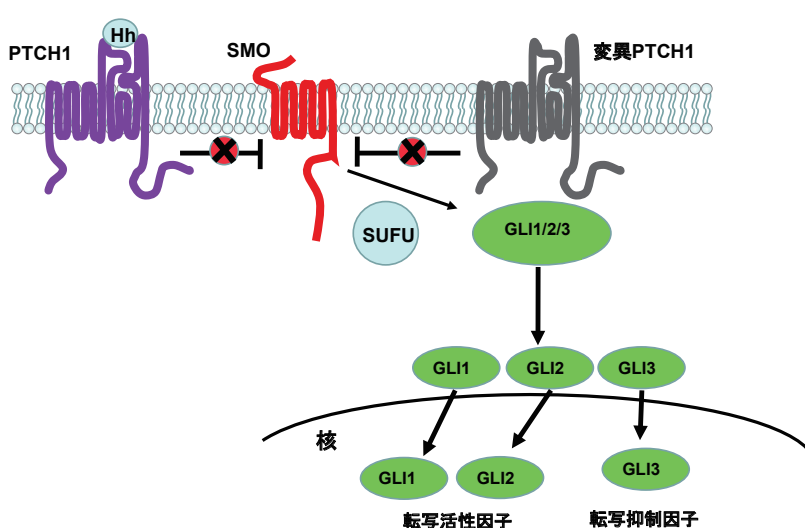
(B) 活性化状態

Hh が結合することにより、PTCH1 は活性化され、SMO の抑制が解除される。それとは別に PTCH1 に変異が生じていると、SMO の抑制が常時解除されている。それにより、下流にある suppressor of fused (SUFU) と glioma associated oncogene (GLI) の結合が解除される。GLI1, GLI2 は核内に移行し、転写活性因子として作用する。一方、GLI3 は転写抑制因子として作用する。

A



B



とが欧米、本邦から報告されている^{49~51)}。特に、曝露後 20 年以上経過してからの発症率が高い⁴⁹⁾。

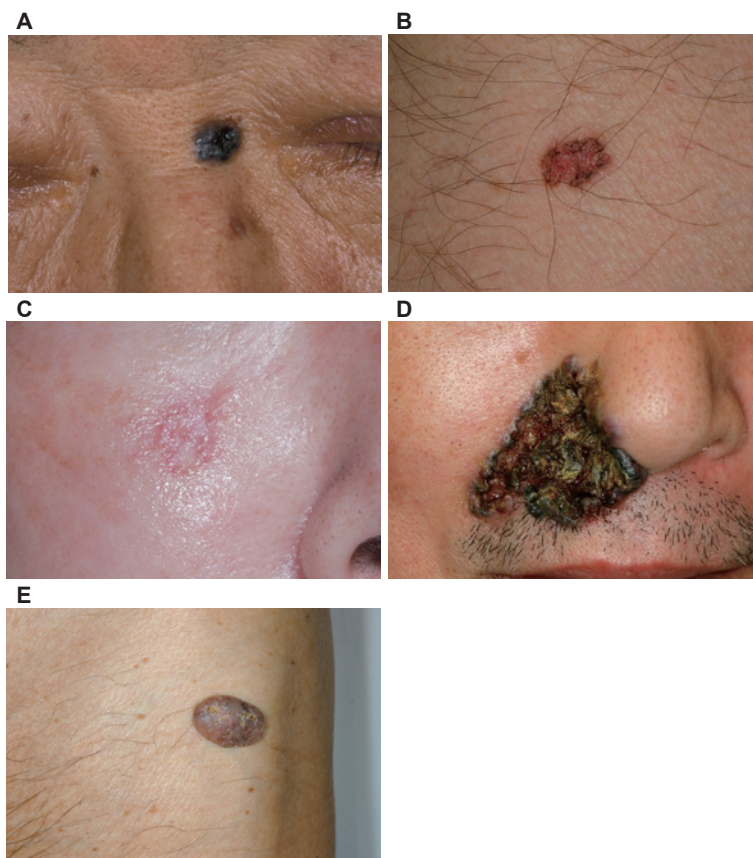
1.5 分子生物学的発症機序

基底細胞癌は通常孤発性であるが、Hedgehog (Hh) シグナル伝達系の異常活性化が発症要因であるとされている^{52~55)}。Patched 1 (PTCH1) は定常状態では smoothened (SMO) の活性を抑制している (図 2A)。PTCH1 に Hh が結合することにより、SMO への抑制が解除され、SMO が活性化される。それにより、下流にある suppressor of fused (SUFU) と glioma associated oncogene (GLI) の結合が解除される (図 2B)。

GLI は GLI1, GLI2, GLI3 の 3 つが知られている。GLI1, GLI2 は核内に移行し、転写活性因子として作用する。一方、GLI3 は転写抑制因子として作用する⁵⁶⁾。基底細胞癌の 90% は PTCH1 の不活性化変異 (SMO を抑制できない) により、10% は SMO の活性化変異 (常に SMO が活性化される) により、GLI1, GLI2, GLI3 が恒常的に核内に移行し腫瘍増殖が起こる^{7,13)}。しかしながら、Hh シグナル伝達系に異常がみつからない基底細胞癌も少数存在する^{7,13)}。

図3 基底細胞癌の臨床像

(A) 結節・潰瘍型 (B) 表在型 (C) 斑状強皮症型 (D) 破壊型 (E) ピンカス型 (fibroepithelioma of Pinkus)



2 基底細胞癌の診断

2.1 臨床病型

基底細胞癌の臨床像は多彩であり、分類法も様々である^{7-9, 25, 57)}。本邦では前述のように、有色素性の病変が大多数であり、下記の基本3病型と、その他とする分類が従来から広く用いられている^{3, 8, 25, 58)}。

(1) 結節・潰瘍型

発症初期では、直径1~2 mm程度のわずかに隆起した黒点として認識される^{8, 58)}。次第に数個の黒色の小隆起が融合する。さらに進行すると中央が陥凹し、周囲を蠟様に光る黒色小結節が取り囲むようになる。無色素性であれば、黒色でなく皮膚色である。中央は潰瘍化し、拡張した血管を透見できるようになる(図3A)。最も頻度が多く、本邦基底細胞癌の77.9%を占める²⁵⁾。発生部位は多い順に頭頸部(83%)、体幹(8%)、下肢(8%)、上肢(1%)である²⁵⁾。

(2) 表在型

扁平で境界明瞭な病変である(図3B)。辺縁に thread-like pearly border と呼ばれる小さい黒色丘疹が配列する^{8, 58)}。病変中央部は紅斑を呈し、萎縮状であるが、潰瘍はまず見られない。しばしば自然消退がみられ、白斑を混じることもある。本邦では19.5%を占める²⁵⁾。

(3) 斑状強皮症型

明らかな腫瘤形成傾向を示さず、光沢のある紅色ないし白色の浸潤を触れる局面を呈する(図3C)。潰瘍は通常みられない。腫瘍辺縁は不明瞭である。本邦基底細胞癌の2.0%と少ないが、顔面での発生が92.6%を占める²⁵⁾。

(4) その他

進行速度が早く、潰瘍形成傾向が強く眼窩・骨・髄膜まで浸潤する、破壊型がある(図3D)^{8, 58)}。本邦では破壊型は0.4%で、すべて顔面に生じている²⁵⁾。

軀幹や四肢に有茎ないし広基性の淡紅色ないし黒褐

表2 基底細胞癌の組織型

非 aggressive	Aggressive
結節型 (nodular)	硬化/モルフェア（斑状強皮症）型 (sclerosing/morpheic)
表在型 (superficial)	浸潤型 (infiltrating)
線維上皮型/ピンカスの線維上皮腫 (fibroepithelial/fibroepithelioma of Pinkus)	微小結節型 (micronodular)
	基底有棘細胞癌 (basosquamous carcinoma)

色腫瘍を呈するピンカス型 (fibroepithelioma of Pinkus) はその発生が非常にまれである (図 3E)。報告によると基底細胞癌中の 0.2~1.4% である^{59~61)}。

2.2 臨床診断

基底細胞癌の診断は前述の臨床所見を視診、触診で認識するところが多い^{3, 8, 25, 58)}。一方で、近年ダーモスコピーにより、特にメラノーマに代表される色素性病変の診断精度が向上してきた。本邦の基底細胞癌の多くは有色素性であるので、基底細胞癌に対しても補助診断ツールとしてのダーモスコピーの価値は非常に高い。本邦症例を含まない多数例の解析では、視診にダーモスコピー検査を加えることで、基底細胞癌診断の感度が 66.9% から 85.0%、特異度が 97.2% から 98.2% に上昇し、診断精度が向上すると報告されている⁶²⁾。ダーモスコピーの詳細については文献を参考にして頂きたい^{58, 63~66)}。

2.3 生検

基底細胞癌の診断は臨床所見のみでも得られる場合が多いが、ダーモスコピーの一般化により基底細胞癌の診断精度はさらに高くなった。生検は National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン (Version 3. 2024) では必須としていない⁶⁷⁾。欧州のガイドラインでは、臨床所見、ダーモスコピー所見から基底細胞癌の確診がつく場合で、小さい結節・潰瘍型や表在型が好発部位に生じた場合は、生検を省略できると記述されている⁷⁾。英国のガイドラインでは臨床診断可能であれば生検不要と記載されている⁶⁸⁾。オーストラリアのガイドラインではトレパン等を用いた部分生検よりも全切除生検が推奨されている⁶⁹⁾。

本邦の基底細胞癌診療ガイドライン第2版および第3版では、ダーモスコピーを併用しても診断が困難な場合は生検を行って診断を確定することを推奨していた^{2, 3)}。加えて、腫瘍辺縁が不明瞭な場合や組織型の評価を目的とする場合には生検が必要^{70, 71)}と考えられる。

特に、手術療法を選択しない場合は、誤診による不適切な治療を避けるためにも生検による確定診断が必要と考えられる^{69, 72)}。

2.4 病理組織

基底細胞癌の組織は後述するように多彩である。典型的には、hematoxylin and eosin (HE) 染色像において、細胞質が乏しくクロマチンが濃染する基底細胞様 (basaloid) 腫瘍細胞が、柵状配列 (palisading) を伴って腫瘍胞巣を形成している。腫瘍胞巣は周囲結合組織の増殖を伴った間質に囲まれている^{8, 9)}。多くの基底細胞癌で、腫瘍胞巣の一部は被覆表皮と連続している。メラノサイトやメラニン顆粒が腫瘍胞巣に見られることがある。周囲の間質にはアミロイド沈着が見られることがある⁹⁾。

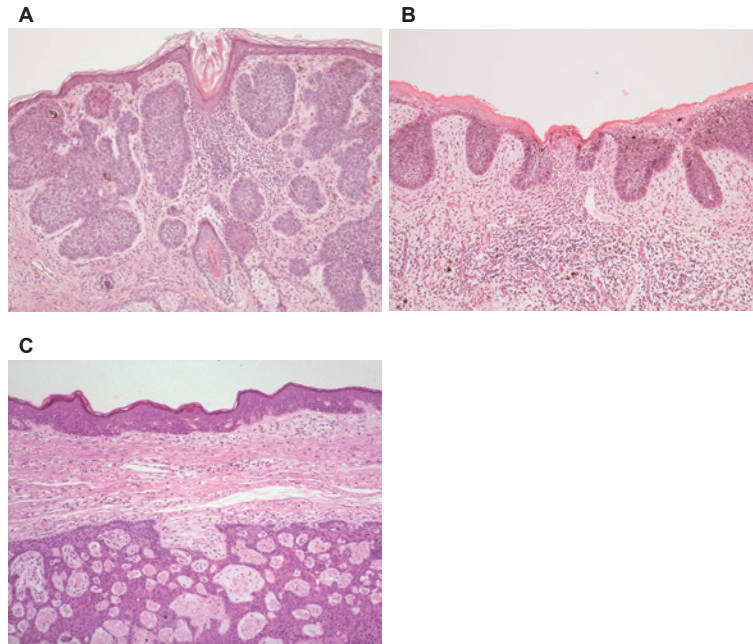
病理組織の補助的診断として、種々の抗体を用いた免疫組織学的染色が行われている。現在、基底細胞癌のマーカーとして Ber-EP4 抗体の、有棘細胞癌のマーカーとして抗 epithelial membrane antigen (EMA) 抗体の使用が一般的になってきている^{7, 68, 69, 73)}。通常基底細胞癌であれば、Ber-EP4 陽性、EMA 陰性となり、有棘細胞癌であれば、Ber-EP4 陰性、EMA 陽性となる。

2.5 組織型

基底細胞癌の組織型は様々な分類方法があるが、予後と関連した浸潤様式による分類法⁷⁴⁾が一般的には用いられており、World Health Organization classification of tumors (WHO) 分類⁹⁾、NCCN ガイドライン (Version 3. 2024)⁶⁷⁾、オーストラリアのガイドライン⁶⁹⁾も拡張した形で用いられている (表2)。大別すると、浸潤の低い組織型 (非 aggressive 型) と浸潤の高い組織型 (aggressive 型) とに分けられる。本邦の初版〜第3版ガイドライン^{1~3)}は WHO、NCCN ガイドライン (Version 3. 2024) の分類 (表2) に準じており、本ガイドラインでもそれに従った。これらの病理所見はし

図4 基底細胞癌の病理組織像（非 aggressive 型；HE 染色）

(A) 結節型 (nodular) (B) 表在型 (superficial) (C) 線維上皮型/ピンカスの線維上皮腫 (fibroepithelial/fibroepithelioma of Pinkus)



ばしば混在してみられ^{69, 74~76)}、必ずしも臨床病型と一対一に対応していない。混在している場合は辺縁を評価し、より aggressive な方を採用する⁷⁵⁾。

(1) 非 aggressive 型

1) 結節型 (nodular)

境界明瞭な円形もしくは類円形の基底細胞様 (basaloid) 腫瘍胞巣が真皮内にみられる (図 4A)⁹⁾。腫瘍胞巣辺縁には特徴的な柵状配列 (palisading) が見られる。腫瘍胞巣と間質との間に裂隙 (cleft) をしばしば確認できる。アポトーシス、アミロイド沈着も伴うことがある。最も頻度が高く、欧米では 60% 以上とされている⁷⁷⁾。

2) 表在型 (superficial)

小型の腫瘍胞巣が表皮から連続的に、蕾状に真皮乳頭層に向かって突出する (図 4B)。一般的にアミロイドを伴う間質に囲まれている。通常腫瘍胞巣は真皮乳頭層に局限している⁷⁸⁾。

3) 線維上皮型/ピンカスの線維上皮腫 (fibroepithelial/fibroepithelioma of Pinkus)

特徴的な病理組織像を呈する (図 4C)⁸⁰⁾。腫瘍の全体構築が蜂の巣様やスポンジ様と形容される⁸¹⁾。基底細胞様 (basaloid) ないし有棘細胞様細胞が表皮から真皮に向かって、豊富な線維性間質を伴い、索状ない

し有窓様の構造を取りながら増殖している^{80, 81)}。本組織型は毛芽腫と基底細胞癌の中間のスペクトラムの腫瘍であるとの意見もある⁸¹⁾。

(2) Aggressive 型

1) 浸潤型 (infiltrating)

腫瘍胞巣は細長く、辺縁の輪郭は不規則で、鋸歯状や棘状を呈する (図 5A)⁹⁾。腫瘍胞巣は真皮内膠原線維間に浸潤していく。浸潤型は神経周囲浸潤を起こしやすく、しばしば斑状強皮症型と重複する。

2) 硬化/モルフェア (斑状強皮症) 型 (sclerosing/morpheic)

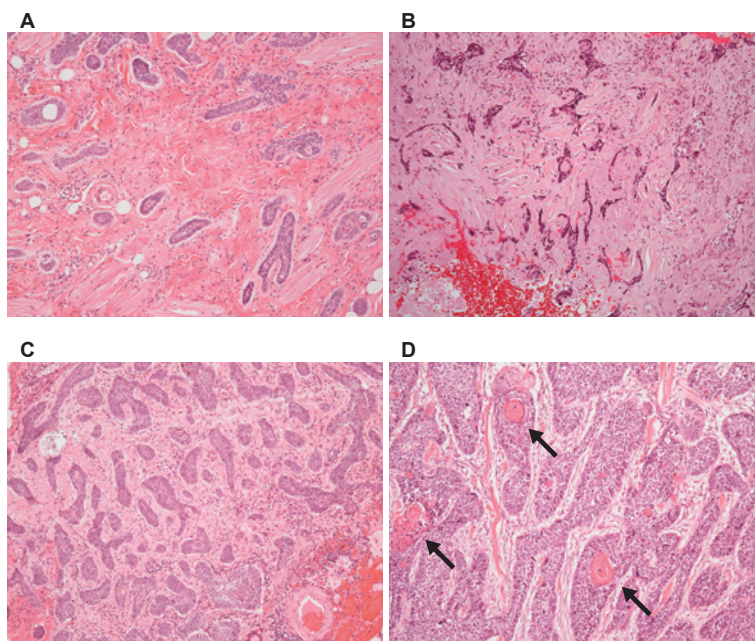
腫瘍胞巣は細い索状で、間質での膠原線維の増加が目立つ (図 5B)⁹⁾。浸潤型よりも腫瘍胞巣は細く⁹⁾、真皮の正常な膠原線維の構築は破壊されている。膠原線維の増加を伴いながら深くまで浸潤する。裂隙 (cleft) はほとんどわからない。浸潤型としばしば重複する。

3) 微小結節型 (micronodular)

小型円形ないし類円形の腫瘍胞巣が稠密にあるいは散在性に真皮全層、皮下組織へ増殖する (図 5C)⁸²⁾。腫瘍胞巣はしばしば薄い間質で区画されているように見える。神経周囲浸潤も起こしうる。特に他の組織型が混在していると、トレパン等を用いた部分生検では微小結節型を検出できないことがある⁸³⁾。

図5 基底細胞癌の病理組織像（aggressive型；HE染色）

(A) 浸潤型 (infiltrating) (B) 硬化/モルフェア (斑状強皮症) 型 (sclerosing/morpheic) (C) 微小結節型 (micronodular) (D) 基底有棘細胞癌 (basosquamous carcinoma). 特徴的な癌真珠が見られる (矢印).



4) 基底有棘細胞癌 (basosquamous carcinoma)

WHO では基底細胞癌の一亜型に分類され、有棘細胞癌への分化を伴う基底細胞癌と定義されている (図5D)⁹⁾。リンパ管浸潤や神経周囲浸潤を起こしやすい^{68, 84~87)}。

2.6 画像診断

固有筋膜、筋層、太い神経や血管、骨への浸潤が疑われる場合はエコー検査、造影CTや造影MRIが行われる^{88, 89)}。まだ一般的ではないが反射共焦点顕微鏡や光干渉断層法による深部浸潤の評価もある程度は有用である^{90~93)}。

2.7 再発リスク分類

治療に先だって再発のリスクを評価する。NCCNガイドライン (Version 3. 2024) では部位/腫瘍径、腫瘍辺縁が明瞭か不明瞭か、初発/再発、免疫抑制状態の有無、放射線療法歴のある部位か、病理組織について、組織型、神経周囲浸潤の有無等により、再発に関して低リスクと高リスクに分類している (表3)⁶⁷⁾。英国、中国、オーストラリア、本邦のガイドラインでも、これに準じた分類が用いられている^{2, 3, 68, 69, 94)}。欧州のガイドラインでは低リスクを“easy to treat”，高リスクを

“difficult to treat” とする表記が用いられている⁷⁾。

2.8 病期分類

WHO, NCCNガイドライン (Version 3. 2024), Union for International Cancer Control (UICC) 第8版, American Joint Committee on Cancer (AJCC) 第8版いずれにおいても基底細胞癌に特化した病期分類 (TNM分類) は提示されていない^{9, 94)}が, UICC 第8版, AJCC 第8版のいずれも基底細胞癌は有棘細胞癌のTNM分類に準じて病期を決定すると記載されている^{95~98)}。UICC 第8版によると, 1. 頭頸部, 眼瞼, 外陰部, 陰茎, 肛門周囲を除いた部位, 2. 頭頸部, 3. 眼瞼のそれぞれの部位の皮膚がんについてTNM分類が提示されている⁹⁵⁾ (表4, 5, 6)。一方, AJCC 第8版では, 頭頸部の有棘細胞癌についてUICC 第8版とほぼ同様のTNM分類が提示されている⁹⁶⁾。

基底細胞癌は, 通常のがんでみられる原発巣から領域リンパ節転移, 遠隔転移を生じるという進行・転移様式を取るとは限らない⁷⁾。後述 (2.9 進行と転移) するが, 領域リンパ節転移, 遠隔転移を生じず, 深部に浸潤していき, 局所進行型と呼ばれる進行形式を取ることがある^{18, 99, 100)}。そのため, 欧州のガイドラインでは, TNM分類は適切ではないとし, 独自の病期分類

表3 基底細胞癌の再発に関わるリスク因子^a

	低リスク	高リスク ^b
部位, 腫瘍径	軀幹, 四肢<20 mm	軀幹, 四肢≥ 20 mm 頭頸部, 手足, 前脛骨部, 外陰部, 肛門周囲 (腫瘍径を問わない)
病変辺縁	明瞭	不明瞭
初発/再発	初発	再発
免疫抑制状態	(-)	(+)
放射線照射歴のある部位	(-)	(+)
病理組織		
組織型	非 aggressive 型	Aggressive 型
神経周囲浸潤	(-)	(+)

^a 高リスクの因子が1つでもあれば、高リスクとして扱う。^b 高リスク部位 (頭頸部, 手足, 前脛骨部, 外陰部, 肛門周囲) については腫瘍径を問わない。

表4 基底細胞癌の TNM と病期分類 (頭頸部, 眼瞼, 外陰部, 陰茎, 肛門周囲を除く)

TNM			
TX	原発巣の評価を行っていない		
T0	原発巣がない		
Tis	表皮内癌		
T1	腫瘍径 ≤ 2 cm		
T2	2 cm<腫瘍径 ≤ 4 cm		
T3	4 cm<腫瘍径/骨びらん/神経周囲浸潤/深部浸潤		
T4a	骨皮質/骨髓浸潤		
T4b	椎間孔/硬膜上腔への椎孔を含む軸骨格浸潤		
NX	領域リンパ節の評価不能		
N0	領域リンパ節転移なし		
N1	最大径 ≤ 3 cm の単一リンパ節転移		
N2	3 cm<最大径 ≤ 6 cm の同側単一リンパ節転移/6 cm<最大径の同側複数リンパ節転移		
N3	6 cm<最大径のリンパ節転移		
MO	遠隔転移なし		
M1	遠隔転移あり		
病期			
0 期	Tis	N0	MO
I 期	T1	N0	MO
II 期	T2	N0	MO
III 期	T3	N0	MO
	T1, T2, T3	N1	MO
IVA 期	T1, T2, T3	N2, N3	MO
	T4	Any N	MO
IVB 期	Any T	Any N	M1

表5 基底細胞癌の TNM と病期分類 (頭頸部)

TNM	
TX	原発巣の評価を行っていない
T0	原発巣がない
Tis	表皮内癌
T1	腫瘍径 ≤ 2 cm
T2	2 cm<腫瘍径 ≤ 4 cm
T3	4 cm<腫瘍径/骨びらん/神経周囲浸潤/深部浸潤
T4a	骨皮質/骨髓浸潤
T4b	椎間孔/硬膜上腔への椎孔を含む軸骨格浸潤
NX	領域リンパ節の評価不能
N0	領域リンパ節転移なし
N1	最大径 ≤ 3 cm で節外浸潤のない同側単一リンパ節転移
N2a	3 cm <最大径 ≤ 6 cm で節外浸潤のない同側単一リンパ節転移
N2b	最大径 ≤ 6 cm で節外浸潤のない同側複数リンパ節転移
N2c	最大径 ≤ 6 cm で節外浸潤のない両側ないし対側の複数リンパ節転移
N3a	6 cm<最大径で節外浸潤のない単一リンパ節転移
N3b	節外浸潤を伴う両側ないし対側の単一ないし複数リンパ節転移
M0	遠隔転移なし
M1	遠隔転移あり
病期	
0 期	Tis NO MO
I 期	T1 NO MO
Ⅱ期	T2 NO MO
Ⅲ期	T3 NO MO
	T1, T2, T3 N1 MO
ⅣA 期	T1, T2, T3 N2, N3 MO
	T4 Any N MO
ⅣB 期	Any T Any N M1

が提案されており^{7, 99)}, 低リスクを病期 I, 高リスクを病期 II, 局所進行型を病期 III, 転移例を病期 IV と分類している⁷⁾. オーストラリアでも独自の病期分類を用いている⁶⁹⁾.

2.9 進行と転移

基底細胞癌は早期診断されなかった場合, 不適切な

治療を受けていた場合, 放置されていた場合に, 個々の症例によるが, 大きくなり, 深部に浸潤していき,

表 6 基底細胞癌の TNM と病期分類（眼瞼）

TNM	
TX	原発巣の評価を行っていない
T0	原発巣がない
Tis	表皮内癌
T1a	腫瘍径≤10 mm, 瞼板/眼瞼まで浸潤していない
T1b	腫瘍径≤10 mm, 瞼板/眼瞼まで浸潤している
T1c	腫瘍径≤10 mm, 眼瞼全層に浸潤している
T2a	10 mm<腫瘍径≤20 mm, 瞼板/眼瞼まで浸潤していない
T2b	10 mm<腫瘍径≤20 mm, 瞼板/眼瞼まで浸潤している
T2c	10 mm <腫瘍径≤20 mm, 眼瞼全層に浸潤している
T3a	20 mm<腫瘍径, 瞼板/眼瞼まで浸潤していない
T3b	20 mm<腫瘍径, 瞼板/眼瞼まで浸潤している
T3c	20 mm<腫瘍径, 眼瞼全層に浸潤している
T4a	眼球/眼窩内に浸潤している
T4b	眼窩骨/副鼻腔/涙嚢/涙管/脳に浸潤している
NX	領域リンパ節の評価不能
N0	領域リンパ節転移なし
N1	最大径≤3 cm の単一リンパ節転移
N2	3 cm <最大径≤6 cm の同側単一リンパ節転移 / 最大径≤6 cm の同側複数リンパ節転移
N3	6 cm <最大径のリンパ節転移
MO	遠隔転移なし
M1	遠隔転移あり
病期	
0 期	Tis NO MO
I A 期	T1 NO MO
I B 期	T2a NO MO
II A 期	T2b, T2c, T3 NO MO
II B 期	T4 NO MO
III A 期	Any T N1 MO
III B 期	Any T N2 MO
IV期	Any T Any N M1
(Union for International Cancer Control (UICC) 第 8 版 ⁹⁵⁾ より引用, 改変)	

局所進行型と呼ばれる状態になることがある^{18, 99, 100)}。局所進行型の定義は明らかではないが、(1) 長期間無治療もしくは不適切な治療を受けていた、(2) 非常に広範囲の組織破壊がみられる、(3) 機能障害を来している、(4) 通常の手術療法や放射線療法の施行が困難な状態、とみなされている^{7, 68)}。しかしながら、転移を生じる例は少なく、報告によるが 1% 未満である⁷⁾。

3 基底細胞癌の治療方針

3.1 病歴聴取, 視診, 触診, ダーモスコープ, 生検, 領域リンパ節触診など

病歴聴取を行う。家族歴, 基底細胞癌や他の悪性腫瘍の既往, 放射線照射の既往の有無, 免疫抑制状態の

有無を聴取する。病変部について視診, 触診, ダーモスコープ検査を行い, 基底細胞癌の診断を下せない場合は, 生検を行う。さらに, 必要に応じて, 領域リンパ節触診を行う。

3.2 画像検査と転移巣の評価

必要に応じて, 原発巣のエコー検査を行う。腫瘍径が大きい場合や, 領域リンパ節転移や遠隔転移を疑う場合には, CT, PET/CT, MRIなどを追加する。Aggressive型の1つである基底有棘細胞癌はリンパ節転移を生じやすい¹⁰¹⁾。基底有棘細胞癌については, センチネルリンパ節の施行が有用であるとの報告がある^{102, 103)}。現在, 基底細胞癌に対してのセンチネルリンパ節生検は保険適用がない。

4 手術療法

4.1 はじめに

基底細胞癌の手術療法は本邦では以前より最も有効であると考えられてきた^{1, 2, 8, 104)}。実行可能であれば手術療法は基底細胞癌の治療の第一選択となる^{3, 7, 67~69, 105~107)}。

4.2 外科的切除と Mohs 手術（本邦保険適用外）

手術療法は大きく分けて 2 種類ある。1 つは, 本邦で一般的に行われている³⁾一定の切除マージンを決めてメスで切除する治療法である（本ガイドラインでは外科的切除と記載する）。切除された検体は通常ホルマリンで固定されて薄切され, 永久標本として組織診断（質的診断および切除断端での腫瘍露出の有無確認）が行われる^{3, 67)}。切除断端確認の目的で術中迅速診断が併用されることがある^{3, 108)}。

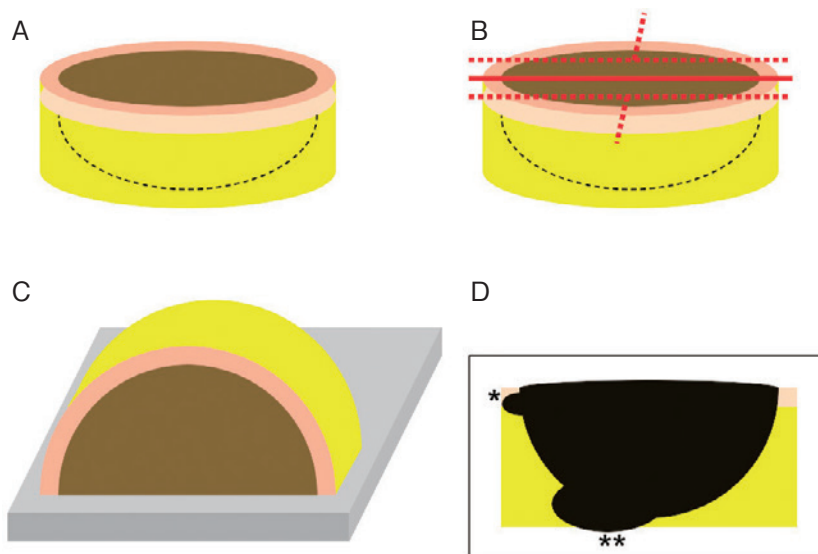
切り出しは必要に応じて切り出し数を増数する（図 6A, B）。切り出した面を下にし, 永久標本の場合は包埋皿に置いてパラフィンで包埋する（図 6C）。術中迅速診断の場合は, 包埋皿に置いて凍結固定する。その面に平行に薄切し, プレパラートに載せて hematoxylin and eosin (HE) 染色し（図 6D）、腫瘍の質的診断および切除断端の状態を確認する。

術中迅速診断を併用せず, 永久標本で切除断端を確認したのちに創部の修復や再建を行う二期の手術が行われることもある³⁾。

もうひとつは Mohs 手術である（本邦保険適用外^{109~111)}。様々な手法があるが, 代表的な手法を一例として解説する^{109~111)}。腫瘍の辺縁が鋭角になるように

図6 術中迅速診断、永久標本の作製法

(A) 切除検体。临床上推定した腫瘍辺縁（破線）を併記。(B) 切り出し。切り出し線（赤線）を併記。必要に応じ追加（赤破線）。(C) 固定・薄切。固定し包埋皿（灰色）に載せる。包埋皿に平行に薄切する。(D) 薄切標本。側方断端陽性箇所（*）と深部断端陽性箇所（**）が検出される。



カップ状に切除し、4分割する（図7A, B）。それぞれを包埋皿に置き（図7C）、側方断端と深部断端が包埋皿底面の同一平面上に載るよう上から押したまま凍結固定する（図7D）。固定後その面に平行に薄切し、薄切した4切片をプレパラートに並べてHE染色し、評価する（図7E）。Mohs手術とは、このように全側方断端と全深部断端を一度に評価し、腫瘍残存箇所は再切除して切片に腫瘍の残存が見られなくなるまで、上記サイクルを反復する手術法である^{109~111}。これに類似した方法として、米国ではPDEMA（peripheral and deep en face margin assessment）と呼ばれる手術療法も行われており^{67, 112}、詳細は文献に譲る^{113, 114}。

(1) Mohs手術のメリットとデメリット

Mohs手術のメリットとして、側方・深部断端の全面を同一平面上で評価可能なことから（図7）^{109~111}、欧米では側方・深部断端陰性を確保したうえで最小限の切除マージンで腫瘍切除が可能であるとされている^{7, 67~69, 105, 106}。一方、外科的切除での術中迅速・永久標本診断では、皮膚面に垂直な一定箇所の切り出し面しか評価できず（図6）、多くの部位で側方・深部断端を評価する必要があるれば、切り出し面を多くせざるを得ない（図6）。

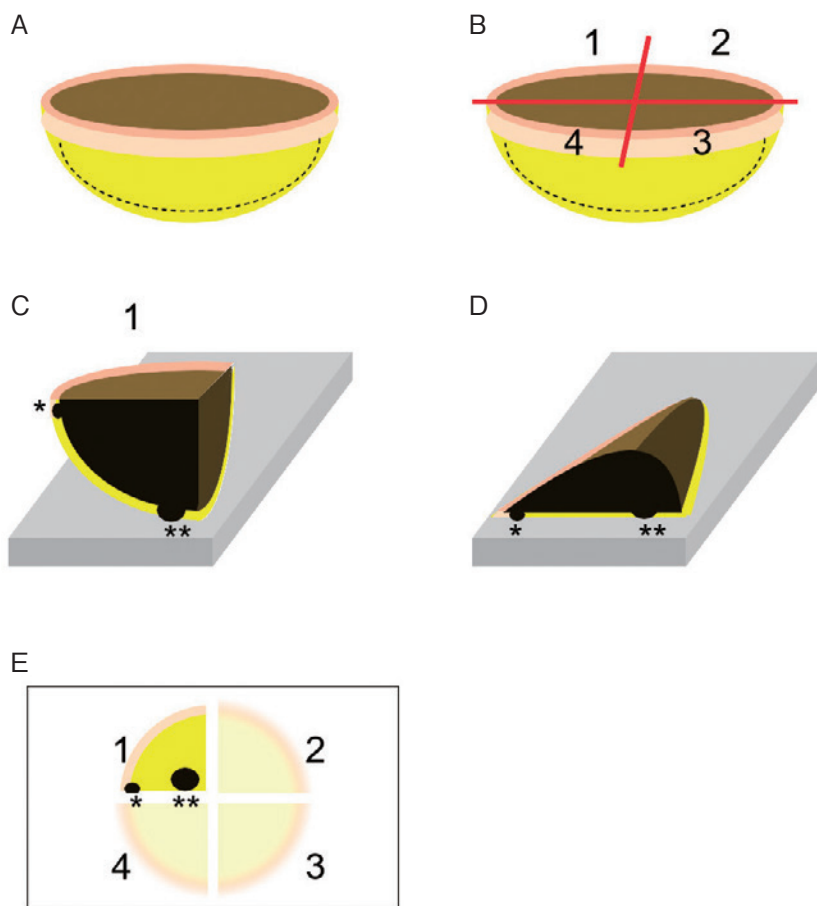
Mohs手術のデメリットとしては、標本処理のプロセスが多い（図6, 7）ため、より費用と手間がかかる

ことが想定される^{109~111}。費用については、Mohs手術と外科的切除について比較した研究が複数ある（表7）。基底細胞癌に対してMohs手術と外科的切除に要した費用を比較したランダム化比較試験では¹¹⁵、初発基底細胞癌408例に対してMohs手術もしくは外科的切除を行い、要した費用はそれぞれ405.79ユーロ（EUR）、216.86 EUR（ $P<0.001$ ）、再発基底細胞癌204例ではそれぞれ489.06 EUR、323.49 EUR（ $P<0.001$ ）で、いずれの場合もMohs手術の方が有意に高価であった。頭頸部基底細胞癌397例に対してMohs手術と外科的切除に要した費用を比較した前向き研究では¹¹⁶、それぞれ628.47オーストラリアドル（AUD）、587.51 AUD（ $P<0.001$ ）で、Mohs手術の方が有意に高価であった。

一方、基底細胞癌と有棘細胞癌に対してMohs手術と外科的切除に要した費用を比較した前向き研究では、Mohs手術と外科的切除の異なるアプローチ法を比較している¹¹⁷。Mohs手術もしくは外科的切除（永久標本にて断端陽性のため後日Mohs手術を追加）を行い要した費用はそれぞれ937米ドル（USD）、1,029 USD（ $P=0.16$ ）で、Mohs手術もしくは外科的切除（永久標本にて断端陽性のため後日外科的切除を追加）を行い要した費用はそれぞれ937 USD、944 USD（ $P=0.53$ ）であった。いずれも費用に有意差がなかった。

図 7 Mohs 手術における標本の作製法

(A) 切除検体。临床上推定した腫瘍辺縁（破線）を併記。(B) 切り出し。切り出し線（赤線）を併記。1～4に4分割する。(C) 包埋皿。検体1を包埋皿（灰色）に置く。側方断端陽性箇所（*）と深部断端陽性箇所（**）を併記。(D) 固定・薄切。検体を包埋皿（灰色）に押し付けたまま固定し、薄切する。側方断端陽性箇所（*）と深部断端陽性箇所（**）が同一平面上に載る。(E) 薄切標本。検体1～4に同様の処理を行い、薄切標本を並べる。総ての側方断端と深部断端が同一平面上に載る。検体1の側方断端陽性箇所（*）と深部断端陽性箇所（**）が検出される。



一方、Mohs 手術もしくは外科的切除（術中迅速診断を併用）に要した費用は、それぞれ 956 USD, 1,399 USD ($P < 0.001$) であった。以上の研究からは、Mohs 手術と外科的切除のどちらが安価であるかの判断は困難である。

(2) Mohs 手術のアジアでの現状

Mohs 手術は本邦では保険適用がない。一方、シンガポール¹¹⁸⁾、韓国¹¹⁹⁾、台湾¹²⁰⁾、中国¹²¹⁾といったアジア圏の国々で Mohs 手術は行われている。欧米からの本邦在住者が増加している⁴³⁾ 現状を加味すると、今後 Mohs 手術のニーズは高まる可能性がある。

(3) 欧米における Mohs 手術と外科的切除の局所再発率

過去の報告を表 8 に示す。システマティックレ

ビューにおける Mohs 手術と外科的切除についての 5 年未満での局所再発率はそれぞれ 1.4% (5/367 例), 2.8% (157/5,560 例), 5 年局所再発率がそれぞれ 1.0% (73/7,630 例), 10.1% (264/2,606 例) であった（有意差検定なし）¹²²⁾。397 例を対象とした Mohs 手術と外科的切除についてのランダム化比較試験では、初発高リスク（高リスクの定義は当時の定義に準ずる）基底細胞癌での 5 年累積局所再発率がそれぞれ 2.5%, 4.1% ($P = 0.0397$)¹²³⁾、10 年累積局所再発率がそれぞれ 4.4%, 12.2% ($P = 0.100$)¹²⁴⁾ であった。観察期間不明であるが、頭頸部初発高リスク基底細胞癌 663 例を対象とした後ろ向き研究で、Mohs 手術と外科的切除の局所再発率がそれぞれ 3.1%, 14% ($P < 0.00001$) と、有意に Mohs 手術で低かった¹²⁵⁾。

表7 Mohs手術と外科的切除について要した費用の比較

試験 報告者 報告年(文献番号)	対象疾患	症例数	治療方法	費用	P 値
RCT ^a					
Smeets ら 2004 ¹¹⁵⁾	初発基底細胞癌	204	Mohs 手術	405.79 EUR ^b	<0.001
		204	外科的切除	216.86 EUR	
	再発基底細胞癌	102	Mohs 手術	489.06 EUR	<0.001
		102	外科的切除	327.49 EUR	
前向き研究					
Sebaratnam ら 2016 ¹¹⁶⁾	頭頸部基底細胞癌	計 397	Mohs 手術 外科的切除	628.47 AUD ^b 587.51 AUD	<0.001
Bialy ら 2004 ¹¹⁷⁾	基底細胞癌と有棘細胞癌		Mohs 手術	937 USD ^b	0.16
			外科的切除 ^c	1,029 USD	
			Mohs 手術	937 USD	0.53
			外科的切除 ^d	944 USD	
			Mohs 手術 外科的切除 ^e	956 USD 1,399 USD	<0.001
^a RCT, randomized controlled trial (ランダム化比較試験) ^b EUR, ユーロ；AUD, オーストラリアドル；USD, 米ドル ^c 外科的切除 (永久標本にて断端陽性のため後日 Mohs 手術を追加), 側方マージンの記載なし ^d 外科的切除 (永久標本にて断端陽性のため後日外科的切除を追加), 側方マージンの記載なし ^e 外科的切除 (術中迅速診断を併用), 側方マージンの記載なし					

表8 手術療法を行った基底細胞癌の局所再発率 (欧米報告のみ)

試験 報告者 報告年(文献番号)	対象疾患	症例数	治療方法	観察期間	局所再発率	P 値
SR ^a						
Rowe ら 1989 ¹²²⁾	基底細胞癌	367 5,560	Mohs 手術 外科的切除 ^b	5 年未満 5 年未満	1.4% 2.8%	
RCT ^c						
Mosterd ら 2008 ¹²³⁾	初発高リスク基底細胞癌	198	Mohs 手術	5 年	2.5%	0.0397
		199	外科的切除 ^d	5 年	4.1%	
van Loo ら 2014 ¹²⁴⁾		204 204	Mohs 手術 外科的切除 ^d	10 年 10 年	4.4% 12.2%	0.100
Dika ら 2020 ¹²⁵⁾	初発頭頸部高リスク基底細胞癌	285 378	Mohs 手術 外科的切除 ^e	不明 不明	4.4% 14%	
^a SR, systematic review (システマティックレビュー)						
^b 側方マージンの記載なし						
^c RCT, randomized controlled trial (ランダム化比較試験)						
^d 側方マージン 3 mm						
^e 側方マージンは低リスク症例で 3 ～ 4 mm, 高リスク症例で 5 ～ 15 mm						

(4) 本邦における外科的切除の局所再発率

全て後ろ向き研究であるが複数の報告があり (表 9), いずれも単一施設からの報告であるため症例の重複はないと考えられる。それぞれの報告では, 397 例を対象とし, 平均観察期間 20.37 カ月で局所再発率が

0.78%¹²⁶⁾, 290 例を対象とし, 5 年, 10 年局所再発率がそれぞれ 0.4%, 0.8%¹²⁷⁾, 410 例を対象とし, 最大観察期間 5 年で局所再発率が 0.24%¹²⁸⁾, 230 例を対象とし, 平均観察期間 35.6 カ月で局所再発率が 0.5%¹²⁹⁾と報告されている。

表 9 手術療法を行った基底細胞癌の局所再発率（本邦報告のみ）

試験 報告者 報告年 ^{文献番号}	症例数	側方マージン	観察期間	局所再発率
後ろ向き研究				
Goto ら 2012 ¹²⁶⁾	397	3～5 mm ^a	20.37 カ月 ^b	0.78%
Takenouchi ら 2013 ¹²⁷⁾	290	3～5 mm ^c	5 年	0.4%
	290		10 年 ^{d, e}	0.8%
Mae ら 2021 ¹²⁸⁾	410	2～5 mm	5 年 ^d	0.24%
Miyazaki ら 2024 ¹²⁹⁾	230	2～5 mm ^f	35.6 カ月 ^b	0.5%
^a 症例により 0～10 mm ^b 平均観察期間 ^c 症例により、より狭い側方マージン ^d 最大観察期間 ^e 観察期間中央値は 80 カ月 ^f 症例により、より広い側方マージン				

欧米と本邦とでは、母集団、観察期間の違いがあり比較はできないが、本邦の外科的切除における局所再発率は、欧米での Mohs 手術、外科的切除よりも低いと考えられる。

4.3 切除マージン

外科的切除では側方マージンと深部マージンの設定が必要となる^{3, 7, 67, 68, 105～107)}。それぞれにつき各国のガイドラインを中心に概説する。

(1) 側方マージン

1) 低リスク

腫瘍径 2 cm 以下、腫瘍辺縁が明瞭な症例について、側方マージン 4 mm で切除した場合の、後ろ向き研究がある¹³⁰⁾。117 例を対象とし、95% の症例で、臨床的腫瘍辺縁から腫瘍が病理組織で 3.79 mm までの進展にとどまっていた。これを根拠に National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン (Version 3, 2024) では 4 mm と記載されている (表 10)。欧州のガイドライン⁷⁾では 3～4 mm と記載されているが、その根拠は明記されていない。37 編からの 16,066 例を対象としたメタアナリシスによると、腫瘍径 3～30 mm の基底細胞癌について、外科的切除後局所再発率（観察期間の記載なし）は側方マージン 2 mm, 3 mm, 4 mm でそれぞれ 3.96%, 2.56%, 1.62% であり、相対リスクはそれぞれ 2.4, 1.6, 1 であった¹³¹⁾。これを根拠にイタリアのガイドライン¹⁰⁵⁾ではリスクに関

わらず、3 mm と記載されている。英国のガイドライン⁶⁸⁾では 4 mm と記載されているが、その根拠は明記されていない。スペインのガイドライン¹⁰⁶⁾、オーストラリアのガイドライン⁶⁹⁾では記載されていない。中国のガイドライン¹⁰⁷⁾では 2～4 mm と記載されているが、その根拠は明記されていない。本邦のガイドライン³⁾ 4 mm と記載されているが、NCCN ガイドラインでの根拠に準じている。

2) 高リスク

NCCN ガイドラインではより広い側方マージンと記載されているが、その根拠は明記されていない。欧州のガイドライン⁷⁾では >5 mm と記載されているが、その根拠は明記されていない。さまざまな側方マージンで外科的切除を行った場合の、切除断端について検討された 23 編のメタアナリシスでは⁶⁸⁾、高リスク例について側方マージン 4 mm 未満, 4～5 mm, 5 mm 超で切除断端陽性率はそれぞれ 11.31%, 3.74%, 1.13% であった。これを根拠に英国のガイドライン⁶⁸⁾では ≥ 5 mm と記載されている。オーストラリアのガイドライン⁶⁹⁾では記載されていない。イタリアのガイドライン¹⁰⁵⁾では前述のとおり、リスクに関わらず 3 mm と記載されている。ただし、Mohs 手術を一次治療として考慮してもよいとの追記がある。スペインのガイドラインでは記載はなく、Mohs 手術が最も適切であると記載されている¹⁰⁶⁾。中国のガイドライン¹⁰⁷⁾では 5～15 mm と記載されているが、その根拠は明記されてい

表 10 基底細胞癌の各国ガイドラインにおける、手術療法時のリスク別側方マージン

国	機関 ^a	報告年度(文献番号)	低リスク	高リスク
米国	NCCN	2024 ⁶⁷⁾	4 mm	より広い側方マージン
欧州	EDF	2023 ⁷⁾	3～4 mm	>5 mm
イタリア ^b	IAMO	2023 ¹⁰⁵⁾	≥3 mm	≥3 mm
英国	BAD	2021 ⁶⁸⁾	4 mm	≥5 mm
スペイン	GEDOC	2020 ¹⁰⁶⁾	記載なし	記載なし
オーストラリア	CCA	2020 ⁶⁹⁾	記載なし	広範囲切除
中国	NCRCSID	2023 ¹⁰⁷⁾	2～4 mm	5～15 mm
本邦	JDA	2021 ³⁾	4 mm	4 mm より広い側方マージン

^aNCCN, National Comprehensive Cancer Network ; EDF, European Dermatology Forum ; IAMO, Italian Association of Medical Oncologists ; BAD, British Association of Dermatologists ; GEDOC, Grupo Español de Dermato-Oncología y Cirugía ; CCA, Cancer Council Australia ; NCRCSID, National Clinical Research Center for Skin and Immune Diseases ; JDA, Japanese Dermatological Association

^bイタリアのガイドラインにおいて、推奨側方マージンに関して、低リスク、高リスクの区別をしていない

ない。本邦の前版ガイドライン³⁾では4 mm より広い側方マージンとしているが、各国ガイドラインと同様に現在のエビデンスから明確な根拠をもってマージンを推奨するのは困難であり、NCCN の記載に準じたというのが実情である。本ガイドラインでの本邦例における側方マージン設定についてはCQ1（有색素性基底細胞癌において縮小マージン切除を行うことは勧められるか？）で取り扱っており、詳細はそちらを参照されたい。

(2) 深部マージン

腫瘍の最深部¹³²⁾より深くマージンを設定する必要がある。深部マージンについては、前述したいずれのガイドライン^{3, 7, 67, 68, 105～107)}（表 10）にも明記されていない。

欧米から複数の後ろ向き研究がある。56 例の初発基底細胞癌において、aggressive 型の73%、非 aggressive 型の18%に、皮下もしくは軟骨もしくは骨にまで腫瘍が及んでいた¹³³⁾。100 例の基底細胞癌の生検組織標本、それと関連した切除組織標本のいずれにおいても、aggressive 型の腫瘍の厚さが非 aggressive 型と比べて有意に厚かった（ $P=0.0002$, $P<0.001$ ）¹³⁴⁾。

本邦からも複数の後ろ向き研究がある。235 例の初発基底細胞癌において、性別（男性、 $P=0.0003$ ）、腫瘍径（ $P=0.0011$ ）、組織型（aggressive 型、 $P=0.0019$ ）が腫瘍の厚さに有意に影響を与えていた¹³²⁾。718 例の顔面基底細胞癌において、腫瘍径が腫瘍の厚さと有意に相関があった（ $\beta=0.377$, $P<0.0001$ ）が、性別、組織型は腫瘍の厚さと有意な相関がなかった¹³⁵⁾。

4.4 転移巣に対する手術療法

領域リンパ節転移、遠隔転移を含む転移巣に対する手術療法についてのランダム化比較試験は存在しない。Farmer らは1980年に症例集積研究にて、手術療法を行った領域リンパ節転移2例の予後を検討しているが¹³⁶⁾手術療法の具体的な内容は記述されていない。1例は16年後に原発巣の再発のため死亡し、他の1例は少なくとも9年間の生存がみられた。本邦でも多数例による検討はない。現時点では、領域リンパ節転移、遠隔転移を含む転移巣に対する手術療法の意義は不明である。

5 放射線療法

5.1 はじめに

基底細胞癌における放射線療法の役割は、根治的放射線療法、術後補助放射線療法、緩和的放射線療法がある。

基底細胞癌の局所療法では手術療法が主流であるが、手術適応がない場合、根治的放射線療法が選択されることがある。手術と放射線療法を比較した前向き研究、ランダム化比較試験はないが、複数のランダム化比較試験と非ランダム化比較試験を分析した原発性基底細胞癌に関する系統的レビューとメタアナリシスでは、放射線療法後の局所再発率は手術療法と比べて劣らないと報告されている¹³⁷⁾。また、多くの後ろ向き研究や単一群による前向き研究で、良好な局所制御率が得られている^{138～142)}。手術後の再発リスクが高い症例

においては、術後補助放射線療法が検討される。根治治療は難しいが、腫瘍により quality of life が低下している場合は、緩和的放射線療法も考慮される。放射線療法の特徴として、非侵襲的で痛みが無く、本疾患では根治も十分期待でき、機能や整容性が温存できるなどが挙げられる。

5.2 治療適応

(1) 根治的放射線療法

局所進行による切除困難例、機能・整容性の観点から手術療法が望ましくないと判断される例、全身状態不良による手術療法困難例や多発病変、反復性の再発病変、手術療法拒否例、ケロイド体質などがある^{3, 137, 143~150}。放射線晩期障害による二次発がんを考慮して60歳以上での施行が中心となる。

(2) 術後補助放射線療法

原発巣では断端陽性、pT3/4症例、神経周囲浸潤、反復性の再発病変、衛星転移などとなる^{145, 148, 149, 151, 152}。領域リンパ節転移例では、多発リンパ節転移、被膜外浸潤などが挙げられる^{145, 148, 151}。その適応・実施については、皮膚科医と放射線腫瘍医が協議し、検討、評価することが望ましい。

(3) 緩和的放射線療法

あらゆる治療にも根治が見込めない、あるいは手術療法、放射線療法以外の治療が選択されている局所進行例で、疼痛、出血、潰瘍形成、機能障害などの症状を伴い quality of life が著しく低下している症例に対し考慮される¹⁵³。

5.3 照射方法

(1) 根治的放射線療法

照射マージンは肉眼的腫瘍だけではなく、潜在性に進展している範囲を臨床的・解剖学的に判断し含める必要がある。原発巣の腫瘍径が2 cm 未満では10 mm 以上、腫瘍径2 cm 以上では13 mm 以上のマージンを付加した範囲を治療の標的とする¹⁵⁴。照射マージンの設定には手術療法における側方・深部マージンが参考となるため、皮膚科医と連携しながら決定することが望ましい¹⁵¹。さらに照射中の位置誤差として約5 mm マージンを付加し標的体積とする。

現在までにさまざまな放射線療法が開発されてきたが、本邦では電子線やX線による外部照射を用いて治療を行うことが一般的である。表在型で厚みの薄い病変に対しては6~12 MeV の電子線を用いる。皮膚表面

の線量が低下しないように5~10 mm 厚のボラス材を表面に載せて治療を行う。また、照射野内に線量に注意が必要な臓器が含まれる場合は鉛ブロックで遮蔽する。進行例やリンパ節転移陽性例では4~10 MV のX線を組み合わせることがある。治療スケジュールは1.8~2 Gy/回、5回/週の通常分割照射を基本とするが、利便性や患者背景から1回線量を高めて照射回数を減らした寡分割照射法を用いることもある¹⁵⁵。照射範囲が広い場合、進行性の病変、周囲臓器へ浸潤する病変、血管の乏しい部位、軟骨部位では、毒性軽減のため通常分割照射法が望ましい。根治線量として、腫瘍径2 cm 未満の腫瘍には60~64 Gy/30~32回/6~7週、50~55 Gy/15~20回/3~4週、症例によっては40 Gy/10回/2週や30 Gy/5回/2~3週などが用いられる。腫瘍径2 cm 以上には60~64 Gy/30~32回/6~7週、症例によっては45~55 Gy/15~20回/3~4週を用いる。T3/4症例、骨・組織浸潤陽性例、リンパ節転移巣には60~70 Gy/30~35回/6~7週を用いる^{67, 151}。

(2) 術後補助放射線療法

術後放射線療法では、腫瘍床や残存腫瘍から側方および深部方向に1~2 cm のマージンを付与した範囲を治療の標的とする^{151, 156}。60~64 Gy/30~32回/6~7週または50 Gy/20回/4週が用いられる。領域リンパ節の照射範囲については、定められたものではなく、リンパ節転移を認めた領域のみとするか郭清した範囲を含めるかは皮膚科医との協議が必要であるが、リンパ節領域への予防照射の意義について明確なエビデンスはない。リンパ節郭清後で断端陰性かつ節外浸潤がない場合は50~60 Gy/25~30回/5~6週、断端陽性または節外浸潤がある場合は60~66 Gy/30~33回/6~7週を行う^{148, 156}。基底細胞癌において放射線療法との併用が有効とされる薬物療法のレジメンは確立していない¹⁵⁷。

(3) 緩和的放射線療法

緩和的放射線療法では、患者のコンプライアンスを向上させるため、短期間の寡分割照射を実施する¹⁵⁸。一般的に用いられる線量は30 Gy/10回/2週であるが、患者の全身状態や患者背景によっては20 Gy/5回/1週や8 Gy/1回/1日といった治療スケジュールも有効である。緩和的放射線療法照射後の再照射については放射線腫瘍医と相談して適応を判断すべきである。

5.4 治療成績

(1) 根治的放射線療法

90% 以上の症例で局所制御が得られる。後ろ向き研

究の報告では、5年局所制御率は93～96%、5年局所再発率は4～16%と報告されている^{138, 155, 159～162}。腫瘍径別では1 cm未満、1～5 cm、5 cmを超える腫瘍の放射線療法後の局所制御率は、それぞれ97%、87%、87%と報告されている¹⁶³。T2以上の局所進行例では4年局所制御率は86%と報告される¹⁵⁴。T3/4病変の制御は50～60%にとどまる¹⁵⁶。頭頸部領域原発例でリンパ節転移を有する症例の5年生存率は50～70%と不良である¹⁶⁴。放射線療法後の再発は治療後2年以内に生じるものが75%、5年以内に生じるものが95%であり、5年以降の再発は少ない¹⁶⁵。

(2) 術後補助放射線療法

残存腫瘍に対する術後放射線療法の5年局所制御率は92%との報告がある¹⁶⁶。

(3) 緩和的放射線療法

基底細胞癌における緩和的放射線療法について、指標となるデータはない。

5.5 有害事象

急性期の有害事象として、皮膚の発赤、湿潤、色素沈着、一過性のびらん、疼痛などを認める。ときに、出血や感染を伴う潰瘍形成が生じることがある。放射線皮膚炎は保存的治療で改善することが多く、物理的な刺激を避け、洗浄と保湿によるケアを行うことが望ましい。晩期の有害事象として、色素沈着、色素脱失、皮膚乾燥、皮膚萎縮、毛細血管拡張を認めることがある。また、根治的放射線療法では照射野内に永久脱毛が生じるため、患者には治療前に十分なインフォームドコンセントを行うべきであり、必要であれば治療前のカウンセリングを行う。血行が不良な部位や手指・足趾、脛骨前部では潰瘍形成が生じることがあり、線量や照射法を慎重に検討する。1回線量が高い寡分割照射は、晩期有害事象のリスクが高くなることに留意が必要である¹⁶⁷。整容性や有害事象を考慮すると、広い範囲や進行性の病変には通常分割による照射を検討すべきである¹⁶³。若年者への放射線療法は二次発がんのリスクがあるため、慎重に適応を判断する必要がある。コントロール不良の糖尿病患者においては有害事象が増強することがあるため注意が必要である。活動性のある膠原病（強皮症など）は放射線療法の相対的禁忌であり、十分に注意して治療を行うことが望ましい^{143, 168}。過去に照射した範囲内に出現した病変に対する放射線療法では、合併症の発生率が高くなるため照射範囲や線量について慎重に検討すべきである⁶⁷。放

射線感受性が亢進しやすい遺伝的疾患を有する患者では、重篤な有害事象や二次発がんのリスクが高いため、根治的放射線療法は禁忌とされている。

免疫チェックポイント阻害薬や分子標的薬と放射線療法との併用に関する安全性についてはまだ確立していないが、分子標的薬と併用することで有害事象が増加するという報告もある¹⁶⁹。そのため、併用する場合は通常分割照射では少なくとも前後3日間以上空けることが勧められている¹⁷⁰。

5.6 おわりに

放射線療法は非侵襲的で高い局所制御率が得られる。患者の全身状態や希望に応じて、皮膚科医と放射線腫瘍医が相談して治療適応を決定することが望ましいと考える。

6 非手術・非放射線局所療法

6.1 はじめに

本邦では単発例、有色素性、結節型の基底細胞癌が多く、小型、腫瘍辺縁が明瞭であることから大半が手術療法で完結できる。一方で多発例および無色素性病変が多い欧米では手術療法以外にも種々の非手術療法が行われており、その効果や安全性などについて検討されている。その中で5-fluorouracil (5-FU) 軟膏、凍結療法、光線力学的療法（photodynamic therapy：PDT）、imiquimodは主に低リスク基底細胞癌に対する治療としてエビデンスが蓄積されている。また、近年smoothened (SMO) 阻害薬の外用薬のpatidegibについての臨床試験も行われている。国際的には非手術外用療法に関しては一定のニーズがあり、本邦でも症例によっては考慮すべき治療選択肢と考えられるため記載した。

6.2 5-fluorouracil (5-FU) 軟膏

5-FU軟膏はチミジン合成を阻害することで抗腫瘍効果を発揮する。海外では低リスク部位の表在型基底細胞癌に適用がある。本邦においては皮膚悪性腫瘍（有棘細胞癌、基底細胞癌、皮膚付属器癌、皮膚転移癌、ボーエン病、バジエット病、放射線角化腫、老人性角化腫、紅色肥厚症、皮膚細網症、悪性リンパ腫の皮膚転移）に対して保険適用があり、手術困難な場合の皮膚悪性腫瘍に対する治療選択肢の一つとなっている。使用方法については、通常5%製剤を“1日1～2回外

用し、原則として閉鎖密封療法を行うのが望ましい”と添付文書に記載されているが、本邦症例におけるエビデンスは乏しい。海外の表在型基底細胞癌 201 例に対する、PDT, imiquimod, 5-FU のランダム化比較試験では 5-FU 軟膏を 1 日 2 回、6 週間外用による 3 年無病生存率は 74.2%, 5 年無病生存率は 70.5% であったと報告されている¹⁷¹⁾。表在型以外の組織型、再発例、高リスク部位については、5-FU 軟膏による治癒率が低く、結節型の 3 年無病生存率は 56% であり、薬剤が到達しない真皮深部には腫瘍が残存する可能性が高いとの報告もある¹⁷²⁻¹⁷⁶⁾。本剤の主な有害事象は外用部位における急性炎症反応であり、局所の疼痛、紅斑、色素沈着、出血傾向などが挙げられる¹⁷¹⁾。上記海外表在型基底細胞癌 201 例の報告では、中程度以上の疼痛を生じた割合は治療 2 週目時点で 7%, 4 週目時点で 12% と報告されている¹⁷⁷⁾。

6.3 凍結療法

凍結療法は -196°C の液体窒素を用いて行われる治療法で、簡便かつ安価で液体窒素を有する皮膚科は多く、大半の施設で施行可能という利点がある。基底細胞癌に対する凍結療法と放射線療法を比較したランダム化比較試験では 1 年局所再発率が凍結療法群では 39%, 放射線療法群では 4% と報告されている¹⁷⁸⁻¹⁸⁰⁾。表在型と結節型基底細胞癌を対象としたランダム化比較試験では、凍結療法 39 例と PDT 44 例の 1 年組織学的再発率はそれぞれ 15%, 25% と報告されている¹⁸¹⁾。また、表在型基底細胞癌を対象としたランダム化比較試験では、凍結療法 58 例、PDT 60 例の 5 年局所再発率はそれぞれ 20%, 22% と報告されている¹⁸²⁾。いずれの試験も 2 群間に有意差が認められなかったが、整容面の総合評価で凍結療法と PDT はそれぞれ excellent 3/37 例, 21/42 例, good 17/33 例, 18/42 例, acceptable 7/33 例, 1/42 例, blemished 10/33 例, 2/42 例で、有意に PDT のほうが良好であった ($P < 0.001$)¹⁸¹⁾。また、他の報告でも整容面で excellent の割合は凍結療法, PDT でそれぞれ 16%, 60% で PDT の方が有意に優れていた ($P = 0.00078$)¹⁸²⁾。腫瘍辺縁が不明瞭な斑状強皮症型、浸潤型や再発例など高リスク基底細胞癌に対するエビデンスはない。

6.4 光線力学的療法 (photodynamic therapy : PDT) (本邦保険適用外)

腫瘍部に光線感受性物質を作用させ、励起光を当て

ることで発生する熱エネルギーを利用した局所療法である。皮膚がんに対して欧米で頻用されているが、本邦において皮膚がんは保険適用外であり、一部施設において研究的治療の範疇で行われている。皮膚がんの PDT に用いられる光線感受性物質として海外では医薬品として 5-aminolevulinic acid (ALA), そのメチル酸塩である methyl aminolevulinate (MAL) が用いられている。5-ALA は分子量 131 の δ 型アミノ酸で、ヘム、シトクロム、クロロフィル、ビタミン B12、ビリルビン等の生物の呼吸代謝に必要なテトラピロール系化合物の共通前駆体である。ALA はミトコンドリアで産生され、細胞質に移送され順次代謝されプロポルフイリノーゲン III になった後、再度ミトコンドリアに取り込まれ、プロトポルフィリン IX (PPIX) に代謝される。PPIX は 2 価の鉄をキレートされてヘムとなり、電子伝達系でエネルギー (ATP) 産生に直接的に働く。がん細胞においては ALA の取り込みが亢進しており、また、ワールブルク効果により解糖系にエネルギー産生を依存するためヘムの要求量が低く、その結果 PPIX が正常細胞よりも蓄積しやすい。また、5-ALA 自体は蛍光を示さないが PPIX は蛍光物質であり、この特性を利用して PDT, あるいは光線力学的診断が行われる¹⁸³⁾。

欧米からの本治療効果に関するメタアナリシスによると、表在型基底細胞癌に対する PDT の奏効率は 87.4~100% だが、1 年局所再発率が 8.1~10%, 3 年局所再発率が 11.6~22%, 5 年局所再発率が 22% であった¹⁸⁴⁾。結節型に対する yttrium aluminium garnet (YAG) レーザー焼灼後 PDT と PDT 単独のランダム化比較試験では、PDT 単独の奏効率が 50% で、1 年局所再発率が 55.6% と報告されている¹⁸⁵⁾。

5 mm 未満の結節型基底細胞癌を対象としたランダム化比較試験では、腫瘍減量術 + MAL 外用 + PDT (MAL-PDT) と腫瘍減量術 + プラセボ外用 + PDT を比較し、病理学的完全奏効 (complete response : CR) 率はそれぞれ 73% (55/75 病変), 27% (20/75 病変) と前者で高かった (有意差検定なし)¹⁸⁶⁾。結節型基底細胞癌を対象としたランダム化比較試験では、腫瘍減量術 + ALA-PDT と手術療法 (外科的切除) の 5 年累積局所再発率はそれぞれ 30.7%, 2.3% と後者で有意に低かった ($P < 0.0001$)¹⁸⁷⁾。同様に、結節型基底細胞癌を対象とした MAL-PDT と手術療法 (外科的切除) とのランダム化比較試験では、5 年 CR 維持率がそれぞれ 76%, 96% ($P = 0.01$) と、やはり手術療法 (外科的切

除)の有意性が示されている¹⁸⁸⁾。

本邦からの基底細胞癌に対する PDT の効果についての報告では、結節型基底細胞癌 16 病巣に対して搔爬 + 電気乾固療法と ALA-PDT の併用療法を行い、14 病変 (87.5%) で臨床的な CR を観察した報告¹⁸⁹⁾や、背部の表在型基底細胞癌 3 例と結節型基底細胞癌 2 例を対象とした ALA-PDT 後の評価で、4 例の病理学的 CR と 1 例の病理学的部分奏効 (partial response : PR) を観察した¹⁹⁰⁾報告などがある。いずれの研究も少数例の症例報告で、長期観察は為されていない。

以上より、PDT は表在型基底細胞癌で数カ月から 1 年の短期間では約 90% の局所制御効果があるが、長期的な寛解維持や結節型に対する効果は手術療法に劣ると考えられる。また PDT と凍結療法の治療効果はほぼ同等である。整容効果の点ではいずれの治療と比較しても PDT が優れることが示されている^{181, 182)}。

6.5 Imiquimod (本邦保険適用外)

イミダゾキノリン系の合成低分子化合物であり、その効果は主に単球、マクロファージおよび樹状細胞に対する Toll 様受容体 (Toll-like receptor 7 および 8) の刺激によって誘発される。様々なサイトカイン (interferon α 1, 腫瘍壊死因子, interleukin (IL) 2, IL6, IL8 および IL12) の発現を誘導する転写因子 NF- κ B サブユニット 1 や他のケモカインや炎症性メディエーターの活性化をもたらし、腫瘍細胞のアポトーシス誘導や血管新生の阻害などにより抗腫瘍効果を顕すと考えられている。本邦では 5% imiquimod クリームは日光角化症、尖圭コンジローマに対して保険適用があるが基底細胞癌に対しては保険適用がない。一方でその効果に関して海外では腫瘍径 0.5~2 cm, 低リスク部位などに対して、PDT と並んでその効果や有害事象について検証されている。

(1) 表在型基底細胞癌への imiquimod 効果

過去に報告された研究を表 11 に示す。99 例を対象とした多施設共同非盲検化ランダム化比較試験では、① 1 日 2 回週 7 日、② 1 日 1 回週 7 日、③ 1 日 2 回週 3 日、④ 1 日 1 回週 3 日で 6 週間外用し 12 週後に切除した病変の病理学的治癒率を評価しているが、Intention-to-treat 解析でそれぞれ① 3/3 (100%)、② 29/33 (87.9%)、③ 22/30 (73.3%)、④ 23/33 (69.7%)、Per-protocol 解析で① 1/1 (100%)、② 26/29 (89.7%)、③ 21/28 (75%)、④ 22/31 (71%) であったと報告されており、特定の外用方法に傾向分析で有意差はなかつ

た¹⁹¹⁾。

128 例に対する基剤対照二重盲検化ランダム化試験では①週 7 日 1 日 2 回、②週 7 日 1 日 1 回、③週 5 回、④週 3 回、⑤基剤①~④外用方法で 12 週間外用し 6 週後に切除した病理学的治癒率はそれぞれ① 100% (有害事象のため研究途中で患者登録中止)、② 87.1% ($P < 0.0001$)、③ 80.8% ($P < 0.0001$)、④ 51.7% ($P = 0.008$)、⑤ 18.8% と、⑤に比べて評価中止となった①以外、②~④でも有意に高かったと報告されている¹⁹²⁾。一方で、いずれの報告でも 1 日 1 回、1 日 2 回連日外用は、重篤な皮膚障害や治療中断が 60~70% 生じていた^{191, 192)}。

724 例に対するランダム化比較試験では、①週 5 回、②週 7 回で 6 週間外用し 12 週後に切除した病理学的治癒率はそれぞれ① 82%、② 79% で、基剤群の病理学的治癒率は週 5 回、週 7 回の両グループの合算で 3% であり imiquimod 群で有意に高かった ($P < 0.001$)¹⁹³⁾。

長期間追跡観察した多施設共同前向き単群試験 2 編については、169 例に対して週 7 回、6 週間外用し 12 週後に臨床的治癒と判定された 157 例のその後の治癒維持率は 1 年で 86.3%、3 年で 78.1%、5 年で 70.4% であった^{194, 195)}。また 182 例に対して週 5 回、6 週間外用し 12 週後に臨床的治癒と判定された 163 例の治癒維持率は 1 年で 84.8%、3 年で 81.8%、5 年で 79.7% であった^{196, 197)}。

以上より、外用回数によっては短期間での治癒率は良いものの、長期の治癒維持率は手術療法ほど期待できる成績ではないと解釈される。

(2) 結節型基底細胞癌への imiquimod 効果

過去に報告された研究を表 12 に示す。2 つの第 II 相ランダム化比較試験で、99 例を対象に① 1 日 1 回週 3 日、② 1 日 2 回週 3 日、③ 1 日 1 回週 7 日、④ 1 日 2 回週 7 日でそれぞれ 6 週間外用 (6 週間外用試験)¹⁹⁸⁾、さらに、92 例を対象に⑤ 1 日 1 回週 3 日、⑥ 1 日 1 回週 7 日、⑦ 1 日 2 回週 7 日でそれぞれ 12 週間外用 (12 週間外用試験) し、12 週外用試験では基剤と比較してその効果を検証している¹⁹⁸⁾。6 週、12 週の試験治療終了後 6 週経過後の病理学的治癒率は①⑤においてそれぞれ 59%、60%、③⑥においてそれぞれ 71%、76% であった。なお、両試験とも④⑦は強い有害事象のため継続困難となり、途中で⑧ 1 日 1 回週 5 日 12 週外用のレジメンへ変更となりその治癒率は 70% であった¹⁹⁸⁾。12 週間外用試験の⑤⑥⑧は基剤と比較していずれも有意であった ($P = 0.001$, $P < 0.001$, $P < 0.001$)。

102 例を対象とした第 III 相ランダム化比較試験では

表 11 表在型基底細胞癌への imiquimod 効果

試験 報告者 報告年 ^a (文献番号)	対照	症例数	塗布回数	治療 期間	後治療 期間	アウトカム	結果	P 値
非盲検化 RCT ^a								
Marks ら 2001 ¹⁹¹⁾	なし	99	1 日 2 回 週 7 日 1 日 1 回 週 7 日 1 日 2 回 週 3 日 1 日 1 回 週 3 日	6 週	6 週	病理学的治癒率	100% 87.9% 73.3% 69.7%	^b
盲検化 RCT								
Geisse ら 2002 ¹⁹²⁾	基剤	128	1 日 2 回 週 7 日 1 日 1 回 週 7 日 1 日 2 回 週 5 日 1 日 1 回 週 7 日	12 週	6 週	病理学的治癒率	100% ^c 87.1% 80.8% 51.7%	^d <0.0001 <0.0001 0.008
Geisse ら 2004 ¹⁹³⁾	基剤	724	1 日 1 回 週 7 日 1 日 1 回 週 5 日	6 週	12 週	病理学的治癒率	79% ^e 82% ^e	<0.001 <0.001
単群試験								
Quirk ら 2006 ¹⁹⁴⁾ , 2010 ¹⁹⁵⁾	なし	157 ^f	1 日 1 回 週 7 日	6 週	12 週	治癒維持率	1 年 86.3% 3 年 78.1% 5 年 70.4%	なし なし なし
Gollnick ら 2005 ¹⁹⁶⁾ , 2008 ¹⁹⁷⁾	なし	163 ^g	1 日 1 回 週 5 日	6 週	12 週	治癒維持率	1 年 84.8% 3 年 81.8% 5 年 70.7%	なし なし なし

^a RCT, randomized controlled trial (ランダム化比較試験)^b 傾向解析で各群に有意差なし^c 基剤の治癒率 18%^d 中止のため評価無し^e 基剤の治癒率、週 5 回、週 7 回の合算で 3%^f 169 例に治療を行い、臨床的治癒とされた 157 例^g 182 例に治療を行い、臨床的治癒とされた 163 例

週 3 回、8 週と 12 週間試験外用終了後 8 週後に病理学的評価を行い、その病理学的治癒率はそれぞれ 64.4%、63.0% で両群間に有意差はなかった ($P=0.5345$) と報告されている¹⁹⁹⁾。

Imiquimod 外用治療後 Mohs 手術を追加した前向き試験は 2 編^{200, 201)}あり、imiquimod 週 3 回 12 週外用後 Mohs 手術を施行した前向き単群試験では 15 病変の治癒率は 100% で 18 カ月後にも再発なしと報告されている²⁰⁰⁾。また、imiquimod 週 5 回、4 週間外用後に Mohs 手術を施行した群と Mohs 手術のみ施行した群とのランダム化比較試験では、imiquimod + Mohs 手術群で手術時欠損サイズ、ベースラインの腫瘍径と欠損の増加率において有意に減少したと報告している (imiquimod + Mohs 手術群: 160 mm², 50%, Mohs 手術群: 310 mm², 147%, それぞれ $P<0.001$, $P<0.001$)。また再建時間も imiquimod + Mohs 手術群で有意に減少しており (それぞれ 20 分, 30 分, $P=0.01$)、縮小手術の可能性について言及している²⁰¹⁾。

以上、結節型では外用期間を表在型より要する上に、治癒率も表在型より劣ることから、手術療法より明らかに効果は劣ると判断される。

(3) 密封療法について

密封療法について前向き試験を行った報告は 1 編あり、表在型、結節型に対して週 2 回、3 回密封療法あり/なしの 8 群でそれぞれ 6 週試験治療を行い、治療終了後 6 週の病理学的治癒率を評価している。表在型で週 2 回密封あり/なしで 43%/50%、週 3 回密封あり/なしで 87%/76% であった。結節型については週 2 回密封あり/なしで 50%/57%、週 3 回密封あり/なしで 65%/50% と報告されており、密封の有無で効果に有意差はなかった²⁰²⁾。

6.6 Patidegib (本邦未承認)

Patidegib は基底細胞癌の増殖に関与している Hedgehog (Hh) シグナル伝達系の signal transducer である SMO の阻害薬である。SMO は定常状態では膜

表 12 結節型基底細胞癌への imiquimod 効果

試験 報告者 報告年(文献番号)	対照	症例数	塗布回数	治療 期間	後治療 期間	アウトカム	結果	P 値
盲検化 RCT ^a								
Shumack ら 2002 ¹⁹⁸⁾	基剤	99	1 日 2 回 週 7 日	6 週	6 週	病理学的治癒率	中止	なし
			1 日 1 回 週 7 日				71%	^b
			1 日 2 回 週 3 日				42%	^b
			1 日 1 回 週 3 日				59%	^b
Shumack ら 2002 ¹⁹⁸⁾	基剤	92	1 日 2 回 週 7 日	12 週	6 週	病理学的治癒率	中止	なし
			1 日 1 回 週 7 日				76%	<0.001 ^c
			1 日 2 回 週 3 日				70%	<0.001 ^c
			1 日 1 回 週 3 日				60%	0.001 ^c
RCT								
Eigentler ら 2002 ¹⁹⁹⁾	基剤	53	1 日 1 回 週 3 日	8 週	8 週	病理学的治癒率	64.4%	0.534 ^d
		49	1 日 1 回 週 3 日	12 週	8 週		63.0%	
Van der Geer ら 2002 ²⁰¹⁾	MMS ^e	35	なし	なし	なし	皮膚欠損/腫瘍径 ^f	147%	0.001 ^g
	IMQ+MMS ^h	35	1 日 1 回 週 5 日	4	4～6 週		50%	

^a RCT, randomized controlled trial (ランダム化比較試験)

^b Cochran-Armitage 傾向解析, 有意差なし

^c Cochran-Armitage 傾向解析, P<0.001

^d 8 週 vs 12 週塗布, 有意差なし

^e MMS, Mohs 手術

^f ベースラインでの腫瘍径

^g 再建時間も IMQ+MMS で有意に減少

^h IMQ+MMS, imiquimod+Mohs 手術

^a RCT, randomized controlled trial (ランダム化比較試験)^b Cochran-Armitage 傾向解析, 有意差なし^c Cochran-Armitage 傾向解析, P<0.001^d 8 週 vs 12 週塗布, 有意差なし^e MMS, Mohs 手術^f ベースラインでの腫瘍径^g 再建時間も IMQ+MMS で有意に減少^h IMQ+MMS, imiquimod+Mohs 手術

貫通型受容体である patched 1 (PTCH1) によってブロックされているが, *PTCH1* の不活性化型の変異が生じると SMO が活性化し異常な細胞増殖が生じる。これをブロックする分子化合物が vismodegib, sonidegib などの SMO 阻害薬であり, patidegib (sari-degib, IPI-926) はその外用ゲル製剤として効果が確認されている²⁰³⁾。Gorlin 症候群に生じた病期 I 基底細胞癌を対象とした第 II 相ランダム化比較試験にて 2% ゲルと 4% ゲル, 基剤 (1 日 2 回外用, 26 週) で外用での腫瘍径の減少率がそれぞれ 51.29%, 26.63%, 21.13% と報告されており, 外用部位の有害事象は 2% ゲルにはなく (0/6 例), 4% ゲルで 2/6 例に見られたと報告されている²⁰⁴⁾。現在 Gorlin 症候群と非 Gorlin 症候群の基底細胞癌に対する patidegib 2% ゲルの第 III 相試験が進行中であり, その結果が待たれる²⁰⁵⁾。

6.7 おわりに

以上, 非手術・非放射線局所療法について概説した。多発例や非手術療法のニーズが多い欧米においても, ガイドライン上での治療の第一選択は手術療法である^{67, 72, 94)}。超高齢化社会を迎え, アジア系人種以外の本邦在住者が増加している現状では⁴³⁾, 本邦基底細胞癌

に対しての非手術療法のニーズは今後高まると思われるが, いずれも手術療法に比較して局所制御効果は劣る。

PDT に関しては, 光線源装置が本邦で普及しておらず, 5-ALA, MAL も本邦での基底細胞癌に対する保険適用はない。本邦では porfimer sodium, talaporfin sodium が PDT の抗腫瘍光線増感剤として早期肺癌, 食道癌, 子宮がんなどで保険適用されているが, 皮膚がんに対する適用はない。Imiquimod も本邦では基底細胞癌への保険適用がないが, 外用療法としての簡便さは有用であることから, 手術療法困難例での一定の価値はあると考え, 本ガイドラインの CQ として取り扱った。詳細は CQ3 (手術療法が困難な主として表在型基底細胞癌に対し, 他の局所療法 (5-fluorouracil (5-FU) 軟膏外用療法, 凍結療法) と比べ imiquimod 外用療法は勧められるか?) を参照されたい。

Patidegib に関しては複数の検証的試験 (2025 年 1 月現在) が進行中であり, その有効性と安全性に関するエビデンスが蓄積されつつある。特に基底細胞癌が多発する Gorlin 症候群に対する外用治療薬として注目されており, 術前治療や高リスク部位, 高リスク患者に対する外用薬として今後有用な治療選択肢の一つと

なる可能性がある。

7 全身薬物療法

7.1 はじめに

基底細胞癌は一般に手術療法、放射線療法を含む局所療法で90～99%の症例が治癒するとされており、遠隔転移は稀である^{122, 180, 206, 207)}。本邦における基底細胞癌の転移率は正確には把握されていないが³⁾、海外では0.0028～0.55%に転移を生じ、主な転移臓器は領域リンパ節、肺、骨、皮膚、肝臓と報告している^{208, 209)}。

7.2 殺細胞性抗がん剤（本邦保険適用外）

2010年代までは局所進行および転移性基底細胞癌に対する全身療法として確立したものはなく、プラチナ製剤を基盤とした化学療法が行われてきた。1978年に行われたcisplatin（CDDP）（本邦保険適用外）の安全性を検証した第I相試験にて2例の基底細胞癌患者が含まれており、1例が完全奏効（complete response：CR）、1例が部分奏効（partial response：PR）と報告された²¹⁰⁾。Guthrieらは1985年の症例集積研究にてCDDPとdoxorubicin（本邦保険適用外）の併用で、局所進行基底細胞癌8例中5例がCR、2例がPRと報告した²¹¹⁾。同著者は1990年にも局所進行基底細胞癌8例のうち、CRが3例、PRが3例と報告した²¹²⁾。しかし、奏効率は20～30%程度で、場合によっては60%に達する報告はあるものの、その多くで奏効持続期間が2～3カ月を超えることはなかった^{213～215)}。

7.3 分子標的薬（本邦未承認）

基底細胞癌の発生にはHedgehog（Hh）シグナル伝達経路の活性化が重要な役割を果たしている^{216～218)}。その経路を阻害する薬剤（Hhシグナル伝達経路阻害薬、Hh pathway inhibitor：HHI）として本邦では未承認薬であるが、vismodegibとsonidegibが海外では承認されている。

Vismodegibについては、転移（33例）、局所進行（71例）計104例の進行期基底細胞癌を対象とした単群第II相試験での奏効率は転移例で45%、局所進行例で60%^{219, 220)}と報告され、さらに39カ月時点での奏効率はそれぞれ48.5%と60.3%であった。奏効持続期間中央値はそれぞれ14.8カ月、26.2カ月、全生存期間中央値は33.4カ月、未達であった²²¹⁾。本試験結果を根拠に2012年米国食品医薬品局（Food and Drug Admin-

istration：FDA）は転移性基底細胞癌および局所進行基底細胞癌に本剤を承認した。

Sonidegibについては、多施設共同二重盲検化第II相ランダム化比較試験で200 mgと800 mg投与群に分けられ、転移（200 mg群13例、800 mg群23例）に対する奏効率はそれぞれ15%と17%であり、局所進行（200 mg群42例、800 mg群93例）に対する奏効率はそれぞれ43%と38%であった²²²⁾。42カ月時点の最終分析では転移（200 mg群、800 mg群）の奏効率はそれぞれ8%、17%、局所進行（200 mg群、800 mg群）の奏効率はそれぞれ56%、46.1%であった。奏効持続期間中央値は転移（200 mg群、800 mg群）でそれぞれ24.0カ月、推定不能、局所進行（200 mg群、800 mg群）でそれぞれ26.1カ月、23.3カ月であった²²³⁾。Sonidegibは2015年に米国FDAにて局所進行基底細胞癌に対し承認された。しかし、これらのHHIは忍容性が低く、筋痙攣、味覚異常、脱毛、疲労、体重減少といった有害事象がほとんどの患者にみられ、約30%の患者が治療を中止している²²⁴⁾。フランスの多施設共同後ろ向き研究ではvismodegibまたはsonidegibでCRになった110例において、48.1%が24カ月以内に再発した。このうち、35例がHHIによる再治療を受け、奏効率は65.7%（CR：34.3%、PR：31.4%）であった²²⁵⁾。

7.4 免疫チェックポイント阻害薬

基底細胞癌の約90%において免疫組織学的にprogrammed cell death-ligand 1（PD-L1）が陽性であること²²⁶⁾、基底細胞癌がどの癌腫よりも遺伝子変異量（tumor mutational burden：TMB）が高いこと²²⁷⁾から、免疫チェックポイント阻害薬である抗programmed cell death-1（PD-1）抗体薬の効果が期待された^{228, 229)}。そして米国FDAより抗PD-1抗体cemiplimab（350 mg/body、3週間隔、本邦保険適用外）が2021年に局所進行性および転移性基底細胞癌に対して、HHI治療後の症例あるいはHHI不耐例に対し承認された。Cemiplimabは一次治療であるHHIで進行（progressive disease：PD）、不耐となった成人局所進行基底細胞癌84例に対する非盲検化単群臨床試験において、奏効率31%（CR：6%、PR：25%）、6カ月以上の奏効持続期間の割合が79.2%の治療成績を示した。Grade 3/4の有害事象は48%にみられ、5%以上あった症状は高血圧、大腸炎であった。治療関連死は認めなかった²³⁰⁾。またHHI耐性あるいは再発した切

表 13 基底細胞癌の各国ガイドラインにおける、手術療法時の経過観察方針

国	機関 ^a	報告年度文献番号)	低リスク	高リスク
米国	NCCN	2024 ⁶⁷⁾	最初の5年間は6～12カ月ごと、その後、少なくとも12カ月ごと	最初の5年間は6～12カ月ごと、その後、少なくとも12カ月ごと
米国	AAD	2018 ⁸⁴⁾	12カ月ごと	12カ月ごと
オーストラリア	CCA	2019 ⁶⁹⁾	12カ月ごと	12カ月ごと
欧州	EDF	2023 ⁷⁾	記載なし	6～12カ月ごと、3～5年間
英国	BAD	2021 ⁶⁸⁾	型通りの経過観察をすべきではない	最初の1年間は6カ月ごと、その後、12カ月ごと、5～10年間以上
スペイン	GEDOC	2020 ¹⁰⁶⁾	12カ月ごと	6～12カ月ごと、3～5年間
ドイツ	DeCOG	2019 ²³⁷⁾	6カ月後、その後、12カ月ごと	最初の2年間は3カ月ごと、その後、12カ月ごと
カナダ	CDA	2015 ²³⁶⁾	12カ月ごと	最初の3年間は6カ月ごと、その後、12カ月ごと

^aNCCN, National Comprehensive Cancer Network : AAD, American Academy of Dermatology : CCA, Cancer Council Australia : EDF, European Dermatology Forum : BAD, British Association of Dermatologists : GEDOC, Grupo Español de Dermato-Oncología y Cirugía : DeCOG, Dermatologic Cooperative Oncology Group : CDA, Canadian Dermatology Association

除不能または転移性基底細胞癌患者16例を対象とした非盲検化第Ⅰ相非ランダム化試験では、9例（うち転移症例6例）は抗PD-1抗体 pembrolizumab（200 mg/body，3週間隔），7例（うち転移症例3例）は pembrolizumab と vismodegib の併用療法を受けた。奏効率はそれぞれ44%，29%で，1年無増悪生存率はそれぞれ62%，83%であった。なお重篤な有害事象は pembrolizumab が原因と考えられた低ナトリウム血症1例のみであった²³¹⁾。

フランスで希少がんにおける抗PD-1抗体 nivolumab（240 mg/body，2週間隔）の効果を検証する多施設共同第Ⅱ相前向きバスケット試験では，登録された進行期基底細胞癌32例（局所進行：29例，転移：3例）はすべてHHI治療歴があった。12週目での奏効率は21.9%（CR：3.1%，PR：18.8%），安定（stable disease：SD）：43.8%であった。なお転移例ではPR1例，SD2例であった²³²⁾。

本邦では根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍を対象としたnivolumab（480 mg/body，4週間隔）の有効性及び安全性を検証する第Ⅱ相試験が行われ，対象症例31例のうち基底細胞癌は2例含まれた。中央判定ではPR1例，SD1例であった²³³⁾。本試験結果をもって，2024年2月にnivolumabが根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍に適用が追加承認された。本邦初の転移および根治切除不能局所進行性基底細胞癌に対する治療薬を得られたが，上記臨床試験では2例のみの検証に留まるため，今後の実臨

床でのさらなるサンプルサイズによる効果の検証が必要である。

8 経過観察

手術療法を行い，切除断端が陰性であった基底細胞癌の経過観察について述べる。

（1）欧米での現状

欧米での現状を示す（表13）。NCCNガイドライン（Version 3. 2024）⁶⁷⁾では再発，新生確認のために6～12カ月ごとに5年間，その後少なくとも12カ月ごとの経過観察を行うと記載されている。その根拠として，前述したように，手術療法（Mohs手術，外科的切除）についてのシステマティックレビューで5年未満での局所再発率がそれぞれ1.4%，2.8%，5年局所再発率がそれぞれ1.0%，10.1%であった¹²²⁾ことによる。さらに，再発病変に限ると手術療法（Mohs手術，外科的切除）についてのシステマティックレビューで，5年未満での局所再発率がそれぞれ5.2%，13.5%，5年局所再発率がそれぞれ5.6%，17.4%であった²³⁴⁾。ヨーロッパのガイドラインでは，再発，新生確認のため3～12カ月ごとに経過観察することと記載されているが，根拠は示されていない⁷⁾。英国のガイドラインでは，適切に治療された基底細胞癌については型通りの経過観察をすべきではないと記載されている⁶⁸⁾。現在，単発の適切に治療された基底細胞癌に経過観察を要するという，エビデンスレベルの高い論文はない。不適切に扱われていたり，複数個の病変であったり，過去に再発の既往

がある例では、より長期の経過観察が検討されてもよい⁶⁸⁾。

経過観察に関して、欧米の14編のガイドラインについてメタアナリシスが行われている（表13）²³⁵⁾。低リスク、高リスクの区別をせず6～12カ月ごととしているものが3編^{67, 94, 236)}であった。低リスク、高リスクの区別をしているものが5編あった。低リスクについては、経過観察の必要がないとしているものが2編^{7, 68)}、6～12カ月ごととしているものが3編^{106, 236, 237)}。高リスクについては3～12カ月ごととしているものが5編であった^{7, 68, 106, 236, 237)}。いずれもエビデンスレベルに乏しく、ランダム化比較試験が適切な経過観察のレジメンを決定するには必要であるとしている²³⁵⁾。

他方で、経過観察中の基底細胞癌の新生に着目した

メタアナリシスがある²³⁸⁾。欧米からの7編の後ろ向き研究より、術後3年間での基底細胞癌の新生が33～70%（平均44%）であったと報告されている。

(2) 本邦での現状

経過観察中に新生や転移を生じた割合を検討した本邦からの報告はない。そのため本邦患者での適切な経過観察の方針については十分なエビデンスがないため結論づけることはできない。実臨床では2年～5年の経過観察期間が多いと推察されるがその根拠はなく、年齢や、低リスク・高リスク、手術療法時の断端近接の程度など、個々の症例ごとに決定していると考えられる。一方で、前述のとおり本邦患者での局所再発率は低率であるため、欧米ほどの経過観察期間や間隔は必要としない可能性もある。

第3章 基底細胞癌診療ガイドライン クリニカルクエスション（CQ）と推奨

CQ1 有色素性基底細胞癌において縮小マージン切除を行うことは勧められるか？

推奨文		
縮小マージン切除を行うことを提案する。		
推奨の強さ	エビデンスの強さ	合意率
2（実施することを提案）	C（弱）	（1回目）：62.5%（5/8）

投票結果

	1. 「実施する」ことを推奨する	2. 「実施する」ことを提案する	3. 「実施しない」ことを提案する	4. 「実施しない」ことを推奨する	5. 推奨なし
CQ （1回目）	25%（2/8）	62.5%（5/8）	12.5%（1/8）		
総投票数 8名（棄権 0名）					

背景・目的

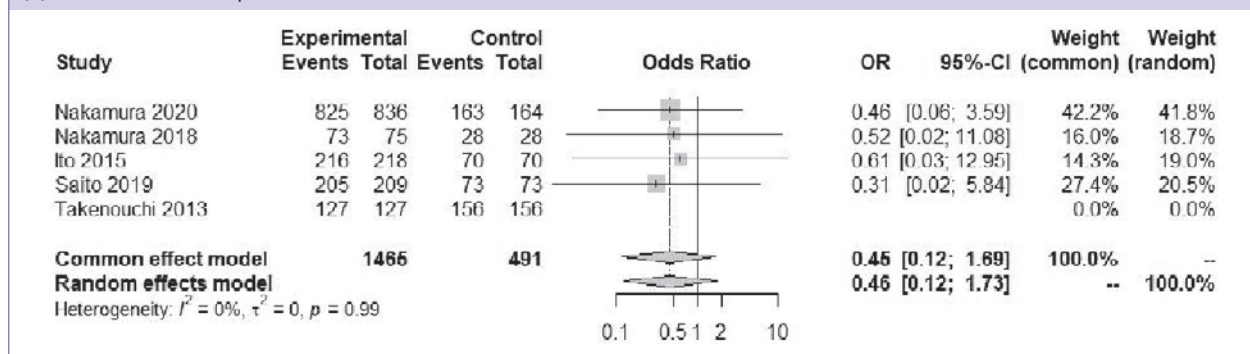
基底細胞癌治療のゴールドスタンダードは手術療法と認識されている。本邦の皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第2、3版^{2, 3)}、およびNational Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドライン（Version 3.2024）⁶⁷⁾では、低リスク基底細胞癌では側方マージン4 mm 切除が推奨されている。また高リスク基底細胞癌に関しては明確に規定されていないが、より広い側方マージン5～10 mm 切除が推奨されている。これらの推奨されている側方マージンは無色素性病変が多い欧米の報告を基にしている。一方で欧米と比較して本邦においては有色素性基底細胞癌が多いため^{127, 239～244)}、腫瘍辺縁のより正確な判別が可能である状況が想定される。近年、本邦をはじめ海外からも腫瘍径が6 mm 未満の病変²⁴⁵⁾や有色素性あるいは境界明瞭な病変に対する側方マージン2～3 mm の妥当性^{128, 241～245)}が報告さ

れている。実際の臨床においてはそれらの報告を参考にした上で、生検による病理組織所見やダーモスコピー所見から得た情報から術者が腫瘍辺縁を判断し、切除マージンを決定しているのが現状である。本邦の基底細胞癌の特徴と近年の研究の蓄積を考慮すれば、これまでのリスク分類に合わせた画一的な切除マージン設定が適切ではないと考えられる。そのためCQ1は縮小切除（側方マージン0～3 mm）が、標準切除（側方マージン4 mm 以上）と比較して病理学的完全切除および局所再発率の観点から妥当性があるか検証する方針とした。

科学的根拠

有色素性基底細胞癌を対象（P）、縮小切除（側方マージン0～3 mm）を介入（I）、標準切除（側方マージン4 mm 以上）を対照（C）、局所再発率と病理学的完全切除率をアウトカム（O）とした。しかし対象を

図8 CQ1のforest plot



有色素性基底細胞癌に限定し、縮小切除または標準切除を行った症例に関して局所再発率あるいは病理学的完全切除率を比較した質の高い前向き研究は報告されていなかった。そのため有色素性基底細胞癌の割合が85～92%となっている本邦と台湾の観察研究の文献を含めて合計6編^{127, 241～244, 246)}を採用した。採用した文献は有色素性基底細胞癌が多い本邦の臨床に則しているが、有色素性か無色素性か、腫瘍辺縁が明瞭か不明瞭か、組織型、腫瘍径、部位などの交絡因子が整理されていないため、それらはバイアスリスクとして評価した。

局所再発率については、2編^{127, 246)}の対象症例数388例について統合して解析・評価した。縮小切除（側方マージン0～3 mm）は0.43%（1/232例）、標準切除（側方マージン4 mm以上）は1.28%（2/156例）であった。局所再発率に関する文献で対照群、介入群の二値変数入力による統計解析が可能であったのは経過観察期間の中央値が80カ月の1編¹²⁷⁾で、相対効果オッズ比0.24（95%信頼区間0.01～5.09, $P=0.3617$ ）であった。採用した文献から抽出した縮小切除と標準切除の比較において、局所再発率に関する有意差は認めなかった。

病理学的完全切除率については、6編^{127, 241～244, 246)}の対象症例数2,061例について統合・評価し、縮小切除（側方マージン0～3 mm）は98.15%（1,541/1,570例）、標準切除（側方マージン4 mm以上）は99.80%（490/491例）であった。有色素性基底細胞癌に限定した病理学的完全切除率に関しては、実際の手術時に設定した側方マージンによる病理学的完全切除率と切除標本を用いた側方切除断端から腫瘍辺縁までの距離の計測値を基準として算出された各マージン設定による予測側方断端陽性率から計算可能な病理学的完全切除率を同等のアウトカムとして、4編^{241～244)}から該当する症例を抽出して評価した。その結果は側方マージン3 mmでは

97.33～100%（対象症例数1,416例）の病理学的完全切除率であった^{241～244)}。また側方マージン2 mmでは95.65～96.41%（対象症例数1,215例）の病理学的完全切除率であった^{241, 242, 244)}。側方マージン0～1 mmに関しては抽出できるデータが乏しく、個別の評価の対象外とした。病理学的完全切除率について対照群、介入群の二値変数入力による統計解析が可能であった研究5編^{127, 241～244)}に対してメタアナリシスを行った結果、相対効果オッズ比0.46（95%信頼区間0.12～1.73, $P=0.2493$ ）であった（図8）。採用した文献から抽出した縮小切除と標準切除の比較において、病理学的完全切除率に関する有意差は認めなかった。

解説

局所再発率はアウトカム（O）のなかで最重要項目とした。採用した文献^{127, 246)}は有色素性基底細胞癌に限定されていないが対照群である標準切除と介入群である縮小切除の比較において統計学的有意差を認めなかった。Takenouchiら¹²⁷⁾は初回手術で病理学的完全切除された症例の局所再発率は術後5年において0.4%、術後10年で0.8%であったと報告し、本邦における局所再発率の低さは欧米と比較して有色素性基底細胞癌の割合が多いことに起因すると述べている。また同様にLinら²⁴⁶⁾は側方マージン3 mmの症例において有色素性基底細胞癌は無色素性基底細胞癌に比較して局所再発率が低いことを報告している。パネル会議では科学的根拠の内容を踏まえ、有色素性基底細胞癌に対して縮小切除を実施した場合では、標準切除に比較して局所再発率が増加しない可能性が高いことを共有した。

病理学的完全切除率はアウトカム（O）において局所再発率に次ぐ重要項目とした。後ろ向き研究のデータは生検の病理型や臨床所見、腫瘍径、部位に合わせて術者が切除マージン設定をしており、その的確な手

術計画の結果、腫瘍の完全切除に至った症例の蓄積と考えられる^{127, 241, 243)}。一方で側方マージン 2 mm あるいは 3 mm の縮小マージン切除を設定した場合の側方断端陽性率について切除標本を用いて予測した検証^{242, 244)}は実臨床ではないが、マージン設定に術者の判断が反映された結果とは異なるため、色素性病変や境界明瞭な病変など、腫瘍の各特徴に合わせたマージン設定の客観的な指標として有用なデータであると考えられる。縮小切除における側方マージン 2 mm と 3 mm の比較に関しては Nakamura ら²⁴²⁾は腫瘍辺縁が明瞭か不明瞭かで予測側方断端陽性率に統計学的な有意差を認めるため、それをもとに側方マージンを選択すべきであると報告している。パネル会議では採用した文献はアウトカムの評価に至る手法が異なるものが混在するが、エビデンス総体の評価では縮小切除と標準切除の比較において、病理学的完全切除率に関する統計学的な有意差は認めなかった点と有色素性基底細胞癌に対する側方マージン 2 mm と 3 mm の病理学的完全切除率が NCCN ガイドライン (Version 3, 2024)⁶⁷⁾の基準となっている 95% 以上であった点が評価された。

本 CQ で採用した文献^{127, 241~244, 246)}は有色素性基底細胞癌に限定されていない観察研究を含むため、背景因子の差、不十分な交絡因子の調整、非直接性に関するバイアスリスクによりエビデンスの確実性は C (弱) と評価した。一方で採用した 6 編^{127, 241~244, 246)}中 5 編^{127, 241~244)}は本邦の研究であり、本邦の基底細胞癌診療の実臨床に一致するデータとして評価できることがパネル会議で共有された。

益と害のバランスに関しては、縮小切除と標準切除の比較において害のアウトカムに該当する局所再発率と益のアウトカムに該当する病理学的完全切除率の両項目に差を認めなかった。整容面と機能面への影響について縮小切除と標準切除を比較した研究がないため結論付け難いが、手術による根治性に差がなければ、皮膚切除の範囲が小さいことが患者の益あるいは望ましい効果となりうることが予想されるため、縮小切除が標準切除より優れていると考えられる。

患者の価値観や意向について、縮小切除と標準切除の比較に関する研究はない。しかし手術療法の妥当性を判断する基準である局所再発率および病理学的完全切除率は具体的な数値として一般的に理解されやすく、また側方マージン縮小による益あるいは効果を患者が重視する可能性は高い。そのため本 CQ の主要なアウトカムについて患者の価値観や意向による重要な

不確実性やばらつきが発生することは非常に少ないと考えられる。

本 CQ に関する必要資源量や費用対効果に関する研究はないが、縮小切除と標準切除は切除範囲の設定以外は同一の手技で実施可能であるため、必要な手術器械や施設環境は同様であると考えられた。

パネル会議では上述の内容が評価され、8 名中 2 名が実施することを推奨すると投票し、8 名中 5 名が実施することを提案すると投票した。8 名中 1 名は後述の臨床に用いる際の注意点の観点から実施しないことを提案すると投票した。「強い」推奨に 80% 以上の票は集中しなかったが、80% 以上の票が「介入すること」の方向に集中したことより、介入の「弱い」推奨となった。この結果から推奨文は「縮小マージン切除を行うことを提案する。」とし、推奨の強さは 2 (実施することを提案)、エビデンスの強さは C (弱) とした。

臨床に用いる際の注意点

縮小マージン切除の前提として腫瘍辺縁の正確な診断のため、ダーモスコピーによる術前の評価が重要になる¹²⁸⁾。さらに縮小マージン切除に限らず従来の標準マージン切除においても術者の皮膚悪性腫瘍に関する専門性および熟練度によって断端陽性率に差があることは留意しなければならない²⁴⁷⁾。そのため縮小マージン切除を選択するか否か、あるいは縮小マージン切除を実施する際の側方マージン設定においても、腫瘍切除による組織欠損および術後瘢痕の及ぼす患者の機能面および整容面への影響とそれに対する患者の価値観を考慮し、その妥当性があるかについては個々の症例によって判断することが求められる。

今後の研究の可能性

今後は有色素性基底細胞癌の縮小切除に関する明確なマージン距離の設定が望まれる。また欧米と比較すると全体に占める割合は少ないが、無色素性基底細胞癌に関しても同様の課題が残っている。これまでの研究は術者が臨床所見から切除マージンを設定した症例の後ろ向き研究の結果であり、その切除マージン設定の根拠が明確ではない。また、これまでに得られた病理組織標本上の側方切除断端から腫瘍辺縁までの距離を計測することで、側方マージン 2 mm あるいは 3 mm で切除した場合の予測断端陽性率を計算し、側方マージンの適切な距離を検証している文献^{242, 244)}の結果は重要ではあるが、それを裏付ける質の高い介入研究は存在しない。これらの課題については本邦で稼働中の前向き研究の JCOG2005 (J-BASE-MARGIN) に

より新たな知見が得られる可能性がある。さらに縮小切除の主な目的は整容的見地から不必要な皮膚切除を回避することであるため、患者の術後経過の整容面に

関する満足度の評価もアウトカムとして評価すべき点である。今後の研究によりこれらの疑問について検証が望まれる。

文献検索式と文献選択

タイトル	基底細胞癌
CQ	有色素性基底細胞癌において縮小マージン切除を行うことは勧められるか？
データベース	The Cochrane Library (CDSR, CCRCT), PubMed, 医学中央雑誌
日付	2023/12/1
検索者	萩原

[The Cochrane library]

#	検索式	文献数
1	("Basal Cell Carcinoma" or "Basal Cell Carcinomas" or "Rodent Ulcer" or "Rodent Ulcers" or "Basal Cell Epithelioma" or "Basal Cell Epitheliomas"): ti, ab, kw	1,104
2	margin*: ti, ab, kw	25,169
3	#1 and #2	84
4	#3 in Cochrane Reviews	2
5	#3 in Trials	82

[PubMed]

#	検索式	文献数
1	"Carcinoma, Basal Cell/surgery" [Mesh]	5,499
2	("Basal Cell Carcinoma*" [TW] or "Rodent Ulcer*" [TW] or "Basal Cell Epithelioma*" [TW]) NOT medline [SB]	2,434
3	#1 or #2	7,932
4	"Margins of Excision" [Mesh] or Margin* [TW]	252,517
5	narrow* [TW] or reduc* [TW] or 2 mm [TIAB] or "2 mm" [tiab: ~2] or 3 mm [TIAB] or "3 mm" [tiab: ~2]	4,654,634
6	#3 and #4 and #5	194
7	pigment* [TW] or "well-defin*" [TW]	278,039
8	#3 and #4 and #7	63
9	#6 or #8	233
10	#9 and ((("English" [Language] or "Japanese" [Language]) and 1966/01/01/: 2023/09/30 [Date-Publication])	215
11	#10 and "literature review" [TIAB: ~2]	12
12	#10 NOT "Case Reports" [PT]	185
13	#11 or #12	190
14	#13 and ((("meta-analysis" [pt] or "meta-analysis as topic" [mh] or "systematic" [Filter] or "Systematic Reviews as Topic" [Mesh] or "systematic review" [TIAB] or ("Practice Guideline" [PT] or "Practice Guideline as Topic" [Mesh] or "Consensus" [Mesh] or "Consensus Development Conferences as Topic" [Mesh] or "Consensus Development Conference" [PT] or guideline* [TI] or consensus [TI] or ("Randomized Controlled Trial" [PT] or "Randomized Controlled Trials as Topic" [Mesh] or (random* [TIAB] NOT medline [SB]))))	16
15	#13 and ((("Clinical Trial" [PT] or "Clinical Trials as Topic" [Mesh] or "Observational Study" [PT] or "Observational Studies as Topic" [Mesh] or ((clinical trial* [TIAB] or case control* [TIAB] or case comparison* [TIAB] NOT medline [SB])) or ("Epidemiologic Methods" [Mesh] or "Comparative Study" [PT] or "Multicenter Study" [PT] or "Validation Study" [PT] or ((("survival analysis" [TIAB] or cohort* [TIAB] or comparative stud* [TIAB] or follow-up stud* [TIAB] or prospective stud* [TIAB] or Retrospective study* [TIAB]) NOT medline [SB]))))	109
16	#15 NOT #14	98

[医学中央雑誌]

#	検索式	文献数
1	基底細胞癌/TH and (SH = 外科的療法)	2,350

2	(基底細胞癌/TA or 基底細胞腫/TA or 基底細胞上皮腫/TA or 毛母癌/TA) and (外科/TA or 手術 TA or 切除/TA)	1,472
3	切除組織断端/TH or マージン/TA or margin/TA or 切除範囲/TA	8,545
4	(#1 or #2) and #3	159
5	#4 and (DT = 1966 : 2023 and LA = 日本語, 英語)	159
6	#5 and (文献研究/TH or 文献研究/TA or 文献レビュー/TA or 文献調査/TA)	1
7	#5 and ((PT = 症例報告・事例除く) and (PT = 会議録除く))	43
8	(#6 or #7) and (PT = 原著論文, 総説)	27

CQ2 切除断端陽性の基底細胞癌に対して、術後放射線療法は追加切除に比べて勧められるか？

推奨文		
術後放射線療法を行わないこと（追加切除を行うこと）を提案する。		
推奨の強さ	エビデンスの強さ	合意率（1回目）
3（実施しないことを提案）	D（とても弱い）	87.5%（7/8）

投票結果

	1. 「実施する」ことを推奨する	2. 「実施する」ことを提案する	3. 「実施しない」ことを提案する	4. 「実施しない」ことを推奨する	5. 推奨なし
CQ (1回目)			87.5%（7/8）		12.5%（1/8）
総投票数					8名（棄権 0名）

背景・目的

基底細胞癌に対する放射線療法は局所制御率が高く、初回治療として放射線療法を行った場合の5年局所制御率は92%と良好な結果が示されている²⁴⁸⁾。しかしながら基底細胞癌における初回治療としての放射線療法の適応は限定的で、一次治療は手術療法であり、ほとんどの症例で手術療法が選択されているのが現状である。その一方、初回治療で手術療法を選択した場合の追加治療としての放射線療法の可否については議論の余地がある。National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン (Version 3. 2024) などの欧米のガイドラインにおいて、術後の放射線療法の適応は、切除断端が陽性もしくは近接している場合や、神経周囲浸潤がある場合、骨や筋肉に浸潤している場合などと記載されている^{7, 67, 143)}。そのような追加治療が必要と考えられる場合に、放射線療法と追加切除のどちらが推奨されるかについての検討が必要である。

科学的根拠

初回の手術療法での切除断端陽性ないし不完全切除であった基底細胞癌を対象 (P)、放射線療法を介入 (I)、追加切除を対照 (C)、局所再発率と有害事象をアウトカム (O) とした。初回治療に手術療法を選択し、切除断端陽性もしくは不完全切除であった場合の術後放射線療法と追加切除における局所再発率について検討したランダム化比較試験はなかった。初回切除

が不完全切除であった症例を対象にした症例集積研究は2編、病理学的に神経周囲浸潤が確認された症例を対象にした症例集積研究は1編あり、この3編を採用した。

局所再発率については、初回切除が不完全切除であった症例を対象にした Wilson らの報告では局所再発率は術後放射線療法群 (n = 11) では0%、追加切除群 (n = 84) で45%であり²⁴⁹⁾、Liu らの報告では不完全切除後の再発例において、術後放射線療法群 (n = 12) で17%、追加切除群 (n = 8) で13%に腫瘍の残存を認めた²⁵⁰⁾。神経周囲浸潤が確認された症例を対象にした DeAmbrosis らの報告では術後放射線療法群 (n = 13) と追加切除群 (n = 26) のいずれにも再発は認めなかった²⁵¹⁾。

有害事象については、比較検証している論文はなく、検証できなかった。

解説

不完全切除例を対象にした2編の論文はその結果が全く異なり、Wilson らの報告では術後放射線療法群が、Liu らの報告では追加切除群の方が治療成績良好であった。これらの論文は症例数が少ない上に2群間で偏りがあった。神経周囲浸潤を対象にした論文も同様に症例数が少ないという問題がある。3編の論文は術後照射と追加切除の局所再発率を比較する趣旨の論文ではないためにそれらの問題が生じたものと考えら

れる。いずれの論文もエビデンスの信頼性としては低いと言わざるを得ない結果であった。

益と害のバランスに関しては、局所再発率は術後放射線療法群と追加切除群とで優劣はつけ難く、検討が困難である。有害事象などの害については検討した論文がなく、評価できない。

患者の価値観や意向に関しては、一般的に放射線療法の方が治療期間が長くなることで、通院や入院が負担となる可能性はある。追加切除に関しては、患者が再度の手術を好まないために放射線療法を選択するという可能性もある。患者の価値観によるばらつきが大きいものと思われる。

コストや資源のバランスに関しては、放射線療法は照射線量や照射回数によってコストが異なるために一概に追加切除と比較することは難しいが、放射線療法のコストが追加切除を上回る場合があることを考慮すると、費用対効果の面では追加切除が優る可能性はありうる。

以上より、パネル会議では、術後放射線療法を追加切除と比較して積極的に推奨する根拠に乏しく、追加治療としてはまず追加切除を検討することが望ましく、術後放射線療法を選択する状況は限定的であることが議論され、術後放射線療法を実施しないことを提案する、という投票結果となった。

臨床に用いる際の注意点

今回検索し得た3編の論文はいずれも症例数が少なく、また放射線療法群と追加切除群の振り分けの基準が不明確であるため、単純に2群の治療成績を比較することは困難である。さらに、DeAmbrosisらの放射線療法群は初回切除後に追加切除を行った症例に放射線照射を行っているため、追加切除のみの群と比較すると治療成績は自ずと良好になってしまう可能性がある。これらの問題点はあるものの、放射線による追加治療は一定の治療効果は確保されている印象ではある。実臨床においては、追加治療を要する場合に、まず追加切除を検討した上で、患者の performance status、追加切除後の整容面・機能面での損失、追加治療に対する患者の希望などを考慮し、追加切除が困難な場合に限り、放射線療法を選択肢として検討すべきであろう。

今後の研究の可能性

初回切除の断端陽性例および神経周囲浸潤例に対する放射線療法の効果を詳細に検討するには、ランダム化比較試験が必要であるが、本邦における初回切除後の断端陽性率は低いことが想定されるため、サンプルサイズや同意取得率の観点からも現実的にはその実施は困難と考えられる。初回切除後断端陽性患者への追加切除例と放射線照射例を比較する後ろ向き研究が実現可能な研究として考慮される。

文献検索式と文献選択

タイトル	基底細胞癌
CQ	切除断端陽性の基底細胞癌に対して、術後放射線療法は追加切除に比べて勧められるか？
データベース	The Cochrane Library (CDSR, CCRCT), PubMed, 医学中央雑誌
日付	2023/12/1
検索者	吉野

[The Cochrane library]

#	検索式	文献数
1	("Basal Cell Carcinoma" or "Basal Cell Carcinomas" or "Rodent Ulcer" or "Rodent Ulcers" or "Basal Cell Epithelioma" or "Basal Cell Epitheliomas"): ti, ab, kw	1,099
2	(radiotherap* or radiat* or irradiat*): ti, ab, kw	61,761
3	#1 and #2	211
4	(postoperative or "post-operative" or adjuvant or positive or incomplet*): ti, ab, kw	332,657
5	#3 and #4	38
6	#5 in Cochrane Reviews	3
7	#5 in Trials	35

[PubMed]

#	検索式	文献数
1	"Carcinoma, Basal Cell" [Mesh] and (Radiotherapy [Mesh] or "Radiation Oncology" [Mesh] or radiotherap* [TW] or radiat* [TW] or irradiat* [TW])	2,948
2	("Basal Cell Carcinoma*" [TW] or "Rodent Ulcer*" [TW] or "Basal Cell Epithelioma*" [TW]) and (Radiotherapy [Mesh] or "Radiation Oncology" [Mesh])	372

3	((“Basal Cell Carcinoma*” [TW] or “Rodent Ulcer*” [TW] or “Basal Cell Epithelioma*” [TW]) and (radiotherap* [TW] or radiat* [TW] or irradiat* [TW])) NOT medline [SB]	313
4	#1 or #2 or #3	3,333
5	postoperative [TW] or “post-operative” [TW] or adjuvant [TW] or positive [TW] or incom-plet* [TW]	23,175,240
6	#4 and #5	473
7	#6 and (((“English” [Language] or “Japanese” [Language])) and 1966/01/01:2023/09/30 [Date-Publication]))	405

[医学中央雑誌]

#	検索式	文献数
1	基底細胞癌/TH and (SH = 放射線療法)	111
2	基底細胞癌/TH and 放射線療法/TH	288
3	(基底細胞癌/TA or 基底細胞腫/TA or 基底細胞上皮腫/TA or 毛母癌/TA) and (放射線療法/TA or 放射線治療/TA or 照射/TA)	371
4	アジュバント放射線療法/TH or アジュバント放射線化学療法/TH or 術後/TA or アジュバン-ト/TA or 断端陽性/TA	619,307
5	(#1 or #2 or #3) and #4	125
6	#5 and (DT = 1966 : 2023 and LA = 日本語, 英語)	125
7	#6 and (PT = 会議録除く)	106
8	#7 and (PT = 原著論文, 総説)	98

CQ3 手術療法が困難な主として表在型基底細胞癌に対し、他の局所療法（5-fluorouracil (5-FU) 軟膏外用療法、凍結療法）と比べ imiquimod 外用療法は勧められるか？

推奨文		
Imiquimod 外用療法を提案する.		
推奨の強さ	エビデンスの強さ	合意率
2（実施することを提案）	C（弱）	（1回目）：75%（6/8）

投票結果

	1. 「実施する」ことを推奨する	2. 「実施する」ことを提案する	3. 「実施しない」ことを提案する	4. 「実施しない」ことを推奨する	5. 推奨なし
CQ (1回目)	12.5% (1/8)	75% (6/8)	12.5% (1/8)		
総投票数 8名（棄権 0名）					

背景・目的

基底細胞癌治療のゴールドスタンダードはその局所再発率の低さから手術療法である。しかしながら、病変の腫瘍径、部位によって機能面、整容面で問題が生じる、患者が高齢である、performance status が低い等の理由により手術療法が難しい場合がある。代替局所療法としては、5-fluorouracil (5-FU) 軟膏、imiquimod などの外用療法、液体窒素による凍結療法などが挙げられる。5-FU 軟膏は、本邦では基底細胞癌を含む皮膚悪性腫瘍に保険適用がある。imiquimod クリームは尖圭コンジローマ（外性器又は肛門周囲に限る）および日光角化症（顔面又は禿頭部に限る）に保険適用があり、基底細胞癌に対しては保険適用がないが、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) が

イドライン（Version 3. 2024）において治療選択肢の一つとなっている⁶⁷⁾。これらの代替局所療法の選択肢の中でどの治療がより推奨されるかが明らかになることで、治療選択や今後の治療開発の大きな助けとなることが期待される。

科学的根拠

表在型、一部結節型基底細胞癌を対象（P）、imiquimod 外用を介入（I）、手術療法以外の局所療法（5-FU 外用、凍結療法）を対照（C）、肉眼的消失、局所再発率、有害事象をアウトカム（O）とした。Imiquimod 外用（I）と 5-FU 外用（C）の比較に関する研究は、低リスク部位の表在型基底細胞癌患者 601 人を対象とした、（本 CQ では取り上げない）光線力学的療法（photodynamic therapy：PDT）群、5% imiquimod 外

用群（1日1回8時間以上週5回6週間外用）、5% 5-FU 外用群（1日2回4週間外用）の3群の効果を比較した多施設共同単盲検化ランダム化比較試験3編^{171, 177, 253}を採用した²⁵²。Imiquimod外用（I）と凍結療法（C）を直接比較した研究はなかったため、imiquimodあるいは凍結療法のいずれか含まれる40編のランダム化比較試験と5編の非ランダム化比較試験を含むメタアナリシス1編¹³⁷を採用した。ただし組織型は表在型に限らない。

（1）Imiquimod外用と5-FU外用との比較

肉眼的消失については、上記採用研究^{171, 177, 252, 253}における3カ月後（腫瘍残存が疑われる場合は部分生検を行い、陽性であれば手術療法に切り替え）時点の無病生存率を肉眼的消失の代理アウトカムとした。Imiquimod外用群で90.0%、5-FU外用群で87.9%であった。

局所再発率については、上記採用研究^{171, 177, 252, 253}における長期観察後の無病生存期間を代理アウトカムとした。最終解析時における無病生存期間はimiquimod外用群が5-FU外用群に比べて有意に高かった（5年無病生存率：80.5% vs 70.0%、ハザード比 0.65、95% 信頼区間 0.43～0.98、 $P=0.04$ ）。

有害事象については、上記採用研究^{171, 177, 252, 253}において疼痛および刺激感、発赤などの皮膚炎症状といった局所反応のうち、疼痛（中等度または重度）に関して、imiquimod外用群で18.2%、5-FU外用群で12.5%であり、imiquimod外用群の5-FU外用群に対するリスク比は1.46（95% 信頼区間 0.89～2.38）で有意差はなかった。その他の有害事象としてimiquimod外用群ではインフルエンザ様症状4%、局所創部感染1%、5-FU外用群では丹毒1%、局所創部感染1%、下肢潰瘍1%がみられたが、いずれも外来にて加療され入院は必要としなかった。また研究に治療プロトコルを遵守できなかったのはimiquimod外用群で20.9%、5-FU外用群で31.3%であり、外用し損ねた回数の中央値はそれぞれ3回（1～19）、2回（1～28）であった。

（2）Imiquimodと凍結療法との比較

肉眼的消失については、上記採用研究であるメタアナリシス¹³⁷でデータが引用できないため、組織学的腫瘍残存率を代理アウトカムとした。Imiquimod群の28.6%に対し凍結療法群は11.7%で、相対効果オッズ比は0.33（95% 信頼区間 0.66～1.73）であり有意差はなかった。

局所再発率は、上記採用研究であるメタアナリシス¹³⁷によるとimiquimod外用群の14.1%に対し凍結療

法群は21.0%であり、相対効果オッズ比は1.61（95% 信頼区間 0.39～6.66）であり有意差はなかった。

有害事象については、上記採用研究であるメタアナリシスでは検討されていなかった¹³⁷。前述した、表在型基底細胞癌を対象としたPDTと凍結療法を比較したランダム化比較試験¹⁸²では、凍結療法群で79%に有害事象がみられ、それらのほとんどが局所的なものであった。頻度の高い有害事象は痂皮47%、局所の疼痛33%、紅斑21%、水疱21%であった。有害事象のうち、軽度73%、中等度25%、重度1%であった¹⁸²。当然ながらこれらのデータは「（1）Imiquimod外用と5-FU外用との比較」におけるimiquimod外用群のデータ^{171, 177, 252, 253}と直接比較することはできない。

解説

Imiquimod外用と5-FU外用を直接比較したランダム化比較試験は先に述べたもののみであるが、これらは外用期間がそれぞれ6週間と4週間と異なることに注意が必要である。5-FU外用を6週間から12週間継続した場合、90%で病理学的治癒が得られ、治癒までに平均10.5週を要したとの報告もある²⁵⁴。当初設定したアウトカムである肉眼的消失、局所再発率は採用研究ではアウトカムとして引用できず、3カ月無再発生存率や組織学的腫瘍残存率、長期観察における無再発生存期間を代理アウトカムとして引用せざるを得ず、結果として採用研究は、著しいバイアスリスク、非一貫性、非直接性、不正確さを含んでいる。

一方、凍結療法については、温度勾配によって病変を破壊する介入方法にも分類され¹³⁷、凍結時間や融解時間、回数、使用器具など手技に幅があり、施行回数・頻度も異なる。病変を限定して熟練した術者が行えば局所再発率は1%とも報告されている^{255～257}。Imiquimod外用と凍結療法を直接比較した研究はなく、前述のメタアナリシスでの検討となったが、組織型など各研究における患者背景の違いなどが存在する。

利害のバランスについては、いずれも局所療法であり、これらによる有害事象が軽微であることから、害についてはさほど判断に寄与しないと考える。

患者の価値観や意向については、imiquimod外用と5-FU外用についてはいずれも外用療法のため外用頻度の違いを除けば患者の意向に差はあまり出ないと推測する。しかし、患者の生活状況によって、自宅での連日の外用は難しいが2週間ごとの通院は可能な場合などは凍結療法が外用療法よりも有利になると思われる。そのほか患者の意向に関わりうるひとつの要素と

して、審美性は今回検討したアウトカムに含んでいない。

正味の利益とコストや資源のバランスについて、費用については今回アウトカムとして採用していないので詳細な議論は避けるが、imiquimodは現在基底細胞癌に対して保険適用がないため現状ではアクセスや費用の面でコストが大きいといえる。非手術局所療法は手術療法に比較し侵襲が少ないこともあり、選択肢は多い方が望ましく、海外でのデータを鑑みて今後本邦でも超高齢化社会においてニーズが高まることが考えられる。

以上を踏まえ、パネル会議では、エビデンスは弱いとした上で、個々の患者に対して既存の治療法に勝る可能性がある治療法を選択肢として提示することを意図してimiquimod外用を5-FU外用や凍結療法に替えて用いることを提案すると結論づけた。

臨床に用いる際の注意点

本CQは手術療法が困難な場合を想定しているが、局所療法選択の際には、できるだけ生検で確定診断と組織型の決定を行うことが望まれる³⁾。整容面について、手術療法では縫合部が線状瘢痕となり、条件により視認できる色調の変化、形態の変化を生じ、醜形を残す場合があるが、凍結療法でも凍結による皮膚壊死によって面状の瘢痕を生じる。一般に局所療法は整容面においては手術療法よりも優れているとされる

文献検索式と文献選択

タイトル	基底細胞癌
CQ	手術療法が困難な主として表在型基底細胞癌に対し、他の局所療法（5-FU軟膏外用療法、凍結療法）と比べimiquimod外用療法は勧められるか？
データベース	The Cochrane Library (CDSR, CCRCT), PubMed, 医学中央雑誌
日付	2023/12/1
検索者	清水

[The Cochrane library]

#	検索式	文献数
1	("Basal Cell Carcinoma" or "Basal Cell Carcinomas" or "Rodent Ulcer" or "Rodent Ulcers" or "Basal Cell Epithelioma" or "Basal Cell Epitheliomas"): ti, ab, kw	1,099
2	(radiotherap* or radiat* or irradiat*): ti, ab, kw	61,761
3	#1 and #2	211
4	(postoperative or "post-operative" or adjuvant or positive or incomplet*): ti, ab, kw	332,657
5	#3 and 4	38
6	#5 in Cochrane Reviews	3
7	#5 in Trials	35

[PubMed]

#	検索式	文献数
1	Carcinoma, Basal Cell [Mesh] and ("Drug Therapy" [Mesh] or "therapeutic use" [SH] or therap* [TW] or pharmacotherap* [TW] or chemotherap* [TW] or treatment* [TW])	8,719

が¹⁷⁾、病変の部位、患者の皮膚の特性（肥厚性瘢痕・ケロイド体質の有無など）や術者の熟練度により手術療法後でも整容的に良好な結果となることはよく経験されることであり、局所療法がすべて手術療法よりも整容的に勝る訳ではない。高齢者では合併症・併存症やperformance statusの低さから医療者側、あるいは本人・家族の意向により手術療法が忌避される場合もあると考えられるが、局所療法を選択してもコンプライアンスが悪いという問題が生じ得る。すでに訪問看護が導入されている場合は外用を指示することも可能であろうが、連日や1日2回の外用指示は難しい。個々の患者にどの治療法を選択するかはそれぞれの状況に応じて選択されるべきである。

今後の研究の可能性

外用期間で治癒率が変えることから、治癒率の代わりに治癒までにかかった時間を比較する試験も臨床上的意義があると考えられる。また5-FUについては研究により濃度が異なるため、濃度ごとに治療成績を比較することも考えられる。凍結療法については、治療成績を高めるためには凝固時間や処置の回数・頻度の検討が必要である。また今後、凍結療法とimiquimodまたは5-FUによる外用療法、手術療法の組み合わせによる治療も検討されうる。さらに、患者の年齢や罹患部位などのサブグループ解析により、これらの集団におけるより最適な治療法が細分化される可能性がある。

2	("Basal Cell Carcinoma*" [TW] or "Rodent Ulcer*" [TW] or "Basal Cell Epithelioma*" [TW]) and ("Drug Therapy" [Mesh] or "therapeutic use" [SH])	3,662
3	((("Basal Cell Carcinoma*" [TW] or "Rodent Ulcer*" [TW] or "Basal Cell Epithelioma*" [TW]) and (therap* [TW] or pharmacotherap* [TW] or chemotherap* [TW] or treatment* [TW])) NOT medline [SB])	1,025
4	#1 or #2 or #3	10,682
5	Imiquimod [Mesh] or Imiquimod* [TW]	5,109
6	#4 and #5	564
7	#6 and (("English" [Language] or "Japanese" [Language]) and 1966/01/01:2023/09/30 [Date-Publication])	531
8	#7 and "literature review" [TIAB:~2]	22
9	#7 NOT "Case Reports" [PT]	389
10	#8 or #9	395
11	#10 and ((("meta-analysis" [pt] or "meta-analysis as topic" [mh] or "systematic" [Filter] or "Systematic Reviews as Topic" [Mesh] or "systematic review" [TIAB] or ("Practice Guideline" [PT] or "Practice Guidelines as Topic" [Mesh] or "Consensus" [Mesh] or "Consensus Development Conference as Topic" [Mesh] or "Consensus Development Conference" [PT] or guideline* [TI] or consensus [TI]) or ("Randomized Controlled Trial" [PT] or "Randomized Controlled Trials as Topic" [Mesh] or (random* [TIAB] NOT medline [SB]))))	77
12	#10 and ((("Clinical Trial" [PT] or "Clinical Trials as Topic" [Mesh] or "Observational Study" [PT] or "Observational Studies as Topic" [Mesh] or ((clinical trial* [TIAB] or case control* [TIAB] or case comparison* [TIAB]) NOT medline [SB])) or ("Epidemiologic Methods" [Mesh] or "Comparative Study" [PT] or "Multicenter Study" [PT] or "Validation Study" [PT] or ((("survival analysis" [TIAB] or cohort* [TIAB] or comparative stud* [TIAB] or follow-up stud* [TIAB] or prospective stud* [TIAB] or Retrospective study* [TIAB]) NOT medline [SB]))))	176
13	#12 NOT #11	115

[医学中央雑誌]

#	検索式	文献数
1	基底細胞癌/TH and (SH = 治療, 薬物療法)	450
2	基底細胞癌/TH and 薬物療法/TH	264
3	(基底細胞癌/TA or 基底細胞腫/TA or 基底細胞上皮腫/TA or 毛母癌/TA) and (療法/TA or 治療/TA)	978
4	Imiquimod/TH	1,142
5	Imiquimod/TA or イミキモド/TA	747
6	(#1 or #2 or #3) or (#4 or #5)	87
7	#6 and (DT = 1966: 2023 and LA = 日本語, 英語)	87
8	#7 and (文献研究/TH or 文献研究/TA or 文献レビュー/TA or 文献調査/TA)	0
9	#7 and ((PT = 症例報告・事例除く) and (PT = 会議録除く))	45
10	(#8 or #9) and (PT = 原著論文, 総説)	4

CQ4 手術療法や放射線療法不能もしくは転移性の基底細胞癌に対して、殺細胞性抗がん剤と比べて免疫チェックポイント阻害薬は勧められるか？

推奨文

免疫チェックポイント阻害薬を提案する。

推奨の強さ	エビデンスの強さ	合意率
2 (実施することを提案)	C (弱)	(1回目): 75% (6/8)

投票結果

	1. 「実施する」ことを推奨する	2. 「実施する」ことを提案する	3. 「実施しない」ことを提案する	4. 「実施しない」ことを推奨する	5. 推奨なし
CQ (1 回目)	25% (2/8)	75% (6/8)			
					総投票数 8 名 (棄権 0 名)

背景・目的

手術療法、放射線療法不能例や遠隔転移をきたした基底細胞癌の症例に対して、全身療法が検討される。しかし、本邦では保険適用のある抗がん剤はなく、みなし標準治療として主に cisplatin (CDDP) (本邦保険適用外) と doxorubicin (本邦保険適用外) の併用療法 (CDDP + doxorubicin) が事実上使用されてきた³⁾。一方、海外では Hedgehog (Hh) シグナル伝達経路阻害薬 (Hh pathway inhibitor : HHI) である vismodegib (本邦未承認) や sonidegib (本邦未承認) が全身療法として承認されており、HHI の耐性例や有害事象により使用できない場合、免疫チェックポイント阻害薬である cemiplimab (抗 programmed cell death-1 (PD-1) 抗体 ; 本邦保険適用外) が承認、使用されている。近年、本邦では nivolumab (抗 PD-1 抗体) が基底細胞癌を含む上皮系皮膚悪性腫瘍に対して保険収載された。HHI は本邦では未承認薬であることを踏まえ、免疫チェックポイント阻害薬が予後や quality of life の面で従来のみなし標準治療と比べて優れているか否かを明確にする必要がある。

科学的根拠

手術療法や放射線療法不能もしくは転移性の基底細胞癌を対象 (P)、抗 PD-1 抗体/抗 programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) 抗体を介入 (I)、CDDP + doxorubicin を対照 (C)、奏効率、無増悪生存期間、全生存期間、quality of life の維持・向上、有害事象をアウトカム (O) とした。手術療法・放射線療法不能基底細胞癌や転移性基底細胞癌 (進行期基底細胞癌) を対象とした殺細胞性抗がん剤と免疫チェックポイント阻害薬の比較試験は存在しなかった。進行期基底細胞癌を対象とした免疫チェックポイント阻害薬の有効性・安全性に関する報告は抗 PD-1 抗体の前向き臨床試験 3 編^{230~232)}、多施設共同後ろ向き研究 1 編²⁵⁸⁾が存在し、これら 4 編を採用した。ただし、欧米では進行期基底細胞癌に対して HHI が承認されているため、抗 PD-1 抗体の前向き臨床試験のうち 2 編^{230, 232)}は二次治療以降 (HHI 治療後) の患者を対象としたものであり、一次治療のデータは前向き臨床研究 1 編²³¹⁾と後ろ向き研究 1 編に含まれる一部の症例²⁵⁸⁾のみであった。

一方、殺細胞性抗がん剤の有効性・安全性に関する報告は極めて限定的で、基底細胞癌単独を対象とした研究は存在せず、CDDP + doxorubicin の後ろ向き研究 2 編を採用した^{210, 212)}。

奏効率については、介入 (I) の抗 PD-1/PD-L1 抗体の報告において、HHI 既治療例における cemiplimab の単群第 II 相試験 (NCT03132636)^{230, 259)}では、局所進行例 (n=84)、遠隔転移例 (n=54) でそれぞれ 32.1%、22.2% であった。HHI 既治療例に対する nivolumab の第 II 相試験 (UNICANCER AcSé NIVOLUMAB, n=32)²³²⁾では 21.8% であった。Pembrolizumab と pembrolizumab + vismodegib を含む第 I/II 相試験 (NCT02690948)²³¹⁾では pembrolizumab (n=9) で 44.4%、pembrolizumab + vismodegib (n=7) で 29% であった。In らの抗 PD-1 抗体の効果を検討した後ろ向き研究²⁵⁸⁾ (n=29) では 31% であり、一次治療の症例に限定すると 5 例中 3 例で奏効がみられた。一方、対照 (C) の CDDP + doxorubicin においては、1985 年の Guthrie らの症例集積研究で、局所進行基底細胞癌 8 例中 5 例が完全奏効、2 例が部分奏効と報告され²¹¹⁾。同じく 1990 年にも Guthrie らは症例集積研究で局所進行基底細胞癌 8 例のうち、完全奏効が 3 例、部分奏効が 3 例と報告している²¹²⁾。

無増悪生存期間については、前述の cemiplimab の単群第 II 相試験 (NCT03132636)^{230, 259)}では、局所進行例、遠隔転移例での無増悪生存期間中央値がそれぞれ 19 カ月、10 カ月であった。Nivolumab の第 II 相試験 (UNICANCER AcSé NIVOLUMAB)²³²⁾では無増悪生存期間中央値 10.8 カ月であった。Pembrolizumab と pembrolizumab + vismodegib の第 I/II 相試験 (NCT02690948)²³¹⁾では 1 年無増悪生存率がそれぞれ 62%、83% であった。In らの後ろ向き研究²⁵⁸⁾では無増悪生存期間中央値 12.2 カ月であった。一方で、対照 (C) の CDDP + doxorubicin において引用できるデータはなかった。

全生存期間については、前述の cemiplimab の単群第 II 相試験 (NCT03132636)^{230, 259)}では、局所進行例、遠隔転移例でそれぞれ全生存期間中央値未到達、50 カ月であった。Nivolumab の第 II 相試験 (UNICANCER

AcSé NIVOLUMAB)²³²⁾では1年生存率95%であった。Pembrolizumab と pembrolizumab + vismodegib の第I/II 相試験 (NCT02690948)²³¹⁾では1年生存率がそれぞれ89%, 100%であった。In らの後ろ向き研究²⁵⁸⁾では全生存期間中央値32.4カ月であった。一方で、対照(C)のCDDP + doxorubicin において引用できるデータはなかった。

有害事象について、介入(I)の抗PD-1抗体では前述のcemiplimabの単群第II相試験(NCT03132636)^{230, 259)}において、免疫関連有害事象発生率は、25%の症例(21/84例)に出現し、多い順に甲状腺機能低下症9.5%(grade 3/4: 0%), 大腸炎3.6%(grade 3: 3.6%), 副腎不全2.4%(grade 3: 2.4%), 関節痛2.4%(grade 3/4: 0%), 甲状腺機能亢進症2.4%(grade 3/4: 0%), 甲状腺炎2.4%(grade 3/4: 0%), 下垂体炎1.2%(grade 3: 1.2%), 肝炎1.2%(grade 3: 1.2%), 斑状丘疹性発疹1.2%(grade 3: 1.2%)であり、10.7%(9/84例)が治験を中断している。Nivolumabの第II相試験(UNICANCER AcSé NIVOLUMAB)²³²⁾では28%(9/32例)の症例に合計30件の有害事象が発生し、この内13件(47%)が治療関連有害事象と結論づけられている。治療関連有害事象として多い順に糖尿病21.9%(grade 3: 21.9%), 水疱性類天疱瘡6.3%(grade 3: 6.3%), 大腸炎6.3%(grade 3: 6.3%), 心筋梗塞3.1%(grade 4: 3.1%), リンパ球数減少3.1%(grade 3/4: 0%)があり、治療中止は1例(3.1%)であった。Pembrolizumab と pembrolizumab + vismodegib の第I/II相試験(NCT02690948)²³¹⁾では明確な治療関連有害事象発生率は不明であるが重篤な免疫関連有害事象としては16例中1例でgrade 3の低ナトリウム血症が出現したと報告されている。In らの後ろ向き研究²⁵⁸⁾では有害事象として65.5%(19/29例)に有害事象が生じ、疲労感34.5%, 皮膚症24.1%, 甲状腺機能低下症13.8%であり、全てgrade 2以下であった。2例(6.9%)にgrade 3以上の治療関連有害事象が発現し、1例は大腸炎(grade 3), もう1例は脳炎(grade 4)と腎炎(grade 4)を併発した。合計4例(13.8%)の患者が毒性により抗PD-1抗体療法を中止したとしている。

一方で、対照(C)のCDDP + doxorubicinの有害事象に関しては有棘細胞癌も対象として含めた28例(心機能障害のためdoxorubicinが投与されていない4例を含む。CDDP + doxorubicinを投与した24例のみのデータは存在せず)²¹²⁾において、胃腸症状100%, 脱毛100%, 悪心・嘔吐100%, 好中球数減少32.1%, 発熱

性好中球減少症14.3%(grade 3/4: 14.3%), 貧血71.4%(grade 3: 21.4%), 血小板数減少14.3%(grade 3: 14.3%), クレアチニン増加3.6%(grade 4: 3.6%), 心不全7.1%(grade 不明), 上室性頻脈3.6%(grade 不明)であり、14.3%(4/28例)が治療関連有害事象により早期に治療を中止したと記載されている。

Quality of life について言及している論文はなかった。

解説

進行期基底細胞癌に対する免疫チェックポイント阻害薬と殺細胞性抗がん剤の比較試験は存在せず、希少がんであり第III相試験が存在しないことから、本CQにおけるエビデンスの強さはC(弱)と判断した。抗PD-1抗体の効果に関しては二次治療以降(HHI治療後)の臨床試験が主であるため、一次治療での使用に比べ効果が減弱している可能性を考慮する必要がある。実際には、上記試験により二次治療以降の進行期基底細胞癌患者においても抗PD-1抗体が一定の効果を認めたため、欧米ではHHI治療後の患者に対しcemiplimabが承認されている。介入(I), 対照(O)の有効性の優劣の評価は、試験デザイン・患者背景も異なるため困難である。しかし抗PD-1抗体の試験は第II相試験として実施されたものであり、結果として海外で保険収載されていることを鑑みると、現状では殺細胞性抗がん剤よりもエビデンスレベルの高い治療であると考えられる。

有害事象に関しても同様に、介入(I), 対照(O)を直接比較することは困難である。参考として治療関連有害事象により治療中止に至る症例はいずれも10~15%程度と近い数値であったが、有害事象の内容が大きく異なり、優劣の評価は難しい。

患者の価値観や意向に関しては、nivolumabが保険診療で使用できる一方で殺細胞性抗がん剤は保険収載されていないため施設によっては対照(O)を選択できない可能性がある。

正味の利益とコストや資源のバランスについて両者を比較した研究はない。薬剤コストについては2025年1月現在、介入(I)に対照(O)の方が遥かに安価であるが、保険適用外である。

以上より、パネル会議では手術療法や放射線療法不能もしくは転移性の基底細胞癌に対する全身治療として、免疫チェックポイント阻害薬を積極的に推奨するまでの根拠は乏しいものの、提案するという投票結果が多数となった。

臨床に用いる際の注意点

基底細胞癌は上皮系悪性腫瘍の1つであり、実臨床で進行期基底細胞癌に対してもnivolumabは保険診療で使用可能であるが、他の抗PD-1抗体であるcemiplimabやpembrolizumab（遺伝子検査に基づくマイクロサテライト不安定性（microsatellite instability：MSI）や、遺伝子変異量（tumor mutational burden：TMB）が高い症例（MSI-High, TMB-High）を除く）は保険適用外である。

殺細胞性抗がん剤も基底細胞癌で一定の奏効率は報告されており、殺細胞性抗がん剤と免疫チェックポイント阻害薬の比較試験は現時点で存在しないことに留意した上で、前述した薬剤コストや、有害事象などに個々の症例の背景を加味して治療方針を検討する必要がある。また、殺細胞性抗がん剤について本CQでみなし標準治療と設定したCDDP+doxorubicinは保険適用外であり、使用する施設によってはレジメン審査、倫理委員会などでの承認が必要になることが留意点で

文献検索式と文献選択

タイトル	基底細胞癌
CQ	手術療法や放射線療法不能もしくは転移性の基底細胞癌に対して、殺細胞性抗がん剤と比べて免疫チェックポイント阻害薬は勧められるか？
データベース	The Cochrane Library (CDSR, CCRCT), PubMed, 医学中央雑誌
日付	2023/12/1
検索者	青木

[The Cochrane library]

#	検索式	文献数
1	("Basal Cell Carcinoma" or "Basal Cell Carcinomas" or "Rodent Ulcer" or "Rodent Ulcers" or "Basal Cell Epithelioma" or "Basal Cell Epitheliomas"): ti, ab, kw	1,104
2	(PD-1 or PD1 or "Programmed Cell Death" or PD-L1 or PDL1 or "Programmed Death Ligand" or anti-PD* or nivolumab* or Opdivo* or pembrolizumab* or lambrolizumab* or Keytruda* or cemiplimab* or REGN2810 or "immune checkpoint" or "checkpoint inhibitor" or "checkpoint inhibitors" or "monoclonal antibody" or "monoclonal antibodies" or "immunological antineoplastic"): ti, ab, kw	21,710
3	#1 and #2	38
4	#3 in Cochrane Reviews	1
5	#3 in Trials	37

[PubMed]

#	検索式	文献数
1	"Carcinoma, Basal Cell" [Mesh] and ("Drug Therapy" [Mesh] or Immunotherapy [Mesh] or "therapeutic use" [SH] or therap*[TW] or pharmacotherap*[TW] or chemotherap*[TW] or immunotherap*[TW] or treatment*[TW])	8,732
2	("Basal Cell Carcinoma" [TW] or "Rodent Ulcer" [TW] or "Basal Cell Epithelioma" [TW]) and ("Drug Therapy" [Mesh] or Immunotherapy [Mesh] or "therapeutic use" [SH])	3,699
3	((("Basal Cell Carcinoma" [TW] or "Rodent Ulcer" [TW] or "Basal Cell Epithelioma" [TW]) and (therap*[TW] or pharmacotherap*[TW] or chemotherap*[TW] or immunotherap*[TW] or treatment*[TW])) NOT medline [SB])	1,035
4	#1 or #2 or #3	10,722

ある。

今後の研究の可能性

欧米における抗PD-1抗体の有効性に関するデータはHHI治療後のものを含んでおり、一次治療として使用した際の奏効率や無増悪生存期間、全生存期間に関するデータは乏しい。本邦ではHHIは未承認薬であるため、一次治療としての抗PD-1抗体効果に関するデータが重要となる。幸い本邦では進行・再発上皮系皮膚悪性腫瘍に対する抗PD-1抗体nivolumabの効果を検証する多施設共同第II相試験（NMSC-PD1：KCTR-D014）の結果により2024年2月に承認され、進行期基底細胞癌に対してもnivolumabが使用可能となった。本試験では31例登録された上皮系皮膚悪性腫瘍のうち基底細胞癌は2例のみであり、その効果は部分奏効1例、安定1例であった。今後実臨床でのnivolumab使用例の蓄積によるサンプルサイズ増数に基づく、進行期基底細胞癌に対する一次治療としての抗PD-1抗体の効果検証が期待される。

5	“Antibodies, Monoclonal, Humanized” [Mesh] or “Antineoplastic Agents, Immunological” [Mesh] or (“Antibodies, Monoclonal” [Mesh] and “Antineoplastic Agents” [Mesh]) or “Programmed Cell Death 1 Receptor” [Mesh]	115,815
6	“Antineoplastic Agents, Immunological” [Pharmacological Action] or “Immune Checkpoint Inhibitors” [Pharmacological Action]	79,091
7	PD-1 [TW] or PD1 [TW] or “Programmed Cell Death” [TW] or PD-L1 [TW] or PDL1 [TW] or “Programmed Death Ligand” [TW] or “anti-PD*” [TW] or nivolumab* [TW] or Opdivo* [TW] or pembrolizumab* [TW] or lambrolizumab* [TW] or Keytruda* [TW] or cemiplimab* [TW] or REGN2810 [TW] or “immune checkpoint” [TW] or “checkpoint inhibitor*” [TW] or “monoclonal antibod*” [TW] or “immunological anti*” [TW]	359,395
8	#5 or #6 or #7	395,381
9	#4 and #8	281
10	(“Carcinoma, Basal Cell/drug therapy” [Majr] and immunotherap* [TW]) or (“Carcinoma, Basal Cell/therapy” [Majr] and Immunotherapy [Majr]) or (((“Basal Cell Carcinoma*” [TW] or “Rodent Ulcer*” [TW] or “Basal Cell Epithelioma*” [TW]) and immunotherap* [TI]) NOT medline [SB])	69
11	#9 or #10	327
12	#11 and ((“English” [Language] or “Japanese” [Language]) and 1966/01/01: 2023/09/30 [Date-Publication])	294
13	#12 and “literature review” [TIAB:~2]	6
14	#12 NOT “Case Reports” [PT]	242
15	#13 or #14	246
16	#15 and ((“meta-analysis” [pt] or “meta-analysis as topic” [mh] or “systematic” [Filter] or “Systematic Reviews as Topic” [Mesh] or “systematic review” [TIAB]) or (“Practice Guideline” [PT] or “Practice Guidelines as Topic” [Mesh] or “Consensus” [Mesh] or “Consensus Development Conferences as Topic” [Mesh] or “Consensus Development Conference” [PT] or guideline* [TI] or consensus [TI]) or (“Randomized Controlled Trial” [PT] or “Randomized Controlled Trials as Topic” [Mesh] or (random* [TIAB] NOT medline [SB])))	24
17	#15 and ((“Clinical Trial” [PT] or “Clinical Trials as Topic” [Mesh] or “Observational Study” [PT] or “Observational Studies as Topic” [Mesh] or ((clinical trial* [TIAB] or case control* [TIAB] or case comparison* [TIAB] NOT medline [SB])) or (“Epidemiologic Methods” [Mesh] or “Comparatives Study” [PT] or “Multicenter Study” [PT] or “Validation Study” [PT] or ((“survival analysis” [TIAB] or cohort* [TIAB] or comparative stud* [TIAB] or follow-up stud* [TIAB] or prospective stud* [TIAB] or Retrospective study* [TIAB]) NOT medline [SB])))	82
18	#17 NOT #16	64

[医学中央雑誌]

#	検索式	文献数
1	基底細胞癌/TH and (SH=治療, 薬物療法)	450
2	基底細胞癌/TH and (薬物療法/TH or 免疫療法/TH)	267
3	(基底細胞癌/TA or 基底細胞腫/TA or 基底細胞上皮腫/TA or 毛母癌/TA) and (療法/TA or 治療/TA or 投与/TA)	1,000
4	ヒト化モノクローナル抗体/TH or 免疫学的抗腫瘍剤/TH or “Programmed Cell Death 1 Receptor”/TH	92,683
5	ヒト化モノクローナル抗体/TA or 免疫学的抗腫瘍剤/TA or “PD 1”/TA or PD-1/TA or PDL1/TA or “Programmed Cell Death”/TA or “PD L1”/TA or PD-L1/TA or PDL1/TA or “Programmed Death Ligand”/TA or 免疫チェックポイント/TA or Pembrolizumab/TA or ペムブロリズマブ/TA or ペンブロリズマブ/TA or Lambrolizumab/TA or ラムブロリズマブ/TA or Keytruda/TA or キイトルーダ/TA or Cemiplimab/TA or セミプリマブ/TA or REGN2810/TA or Nivolumab/TA or ニボルマブ/TA or Opdivo/TA or オブジーボ/TA	21,035
6	(#1 or #2 or #3) and (#4 or #5)	30
7	(基底細胞癌/MTH or 基底細胞癌/TA or 基底細胞腫/TA or 基底細胞上皮腫/TA or 毛母癌/TA) and (免疫療法/MTH or 免疫療法/TA)	5
8	#6 or #7	34
9	#8 and (DT=1966:2023 and LA=日本語, 英語)	34

10	#9 and（文献研究/TH or 文献研究/TA or 文献レビュー/TA or 文献調査/TA）	0
11	#9 and（PT＝症例報告・事例除く）and（PT＝会議録除く）	18
12	（#10 or #11）and（PT＝原著論文，総説）	2

文 献

- 1) 斎田俊明, 真鍋 求, 竹之内辰也ほか: 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン, 日皮会誌, 2007; 117: 1855-1925.
- 2) 土田哲也, 古賀弘志, 宇原 久ほか: 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン, 日皮会誌, 2015; 125: 5-75.
- 3) 帆足俊彦, 石川雅士, 上原治朗ほか: 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第3版 基底細胞癌診療ガイドライン 2021, 日皮会誌, 2021; 131: 1467-1496.
- 4) Hoashi T, Ishikawa M, Uehara J, et al: Japanese Dermatological Association guidelines: Outlines of Japanese clinical guidelines for basal cell carcinoma 2021, J Dermatol, 2024; 51: e90-e105.
- 5) 森實敏夫, 佐藤康仁, 馬場俊明, 福岡敏雄, 吉田雅博: Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3.0, https://minds.jcqh.or.jp/docs/minds/guideline/pdf/all_manual.pdf.
- 6) 日本医学会利益相反委員会: 診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス, http://jams.med.or.jp/guideline/clinical_guidance.pdf.
- 7) Peris K, Fargnoli MC, Kaufmann R, et al: European consensus-based interdisciplinary guideline for diagnosis and treatment of basal cell carcinoma-update 2023, Eur J Cancer, 2023; 192: 113254.
- 8) 小野友道: 基底細胞癌, 玉置邦彦編: 最新皮膚科学大系, 12. 東京, 中山書店, 2002, 82-98.
- 9) Messina J, Epstein EH Jr, Kossard S, et al: Basal cell carcinoma. In: Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R (eds): *WHO Classification of Skin Tumours*, 4th Ed, Lyon, IARC Press, 2018, 26-34.
- 10) Youssef KK, Van Keymeulen A, Lapouge G, et al: Identification of the cell lineage at the origin of basal cell carcinoma, Nat Cell Biol, 2010; 12: 299-305.
- 11) Wang GY, Wang J, Mancianti ML, Epstein EH, Jr.: Basal cell carcinomas arise from hair follicle stem cells in Ptch1 (+/-) mice, Cancer Cell, 2011; 19: 114-124.
- 12) Peterson SC, Eberl M, Vagnozzi AN, et al: Basal cell carcinoma preferentially arises from stem cells within hair follicle and mechanosensory niches, Cell Stem Cell, 2015; 16: 400-412.
- 13) Hoashi T, Kanda N, Saeki H: Molecular Mechanisms and Targeted Therapies of Advanced Basal Cell Carcinoma, Int J Mol Sci, 2022; 23: 11968.
- 14) Asgari MM, Moffet HH, Ray GT, Quesenberry CP: Trends in Basal Cell Carcinoma Incidence and Identification of High-Risk Subgroups, 1998-2012, JAMA Dermatol, 2015; 151: 976-981.
- 15) Ishihara K, Saida T, Otsuka F, Yamazaki N: Statistical profiles of malignant melanoma and other skin cancers in Japan: 2007 update, Int J Clin Oncol, 2008; 13: 33-41.
- 16) Ogata D, Namikawa K, Nakano E, et al: Epidemiology of skin cancer based on Japan's National Cancer Registry 2016-2017, Cancer Sci, 2023; 114: 2986-2992.
- 17) Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A: Cancer statistics, 2024, CA Cancer J Clin, 2024; 74: 12-49.
- 18) Cameron MC, Lee E, Hibler BP, et al: Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations, J Am Acad Dermatol, 2019; 80: 303-317.
- 19) Gloster HM, Jr., Neal K: Skin cancer in skin of color, J Am Acad Dermatol, 2006; 55: 741-760.
- 20) 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: 748-762.
- 21) Venables ZC, Nijsten T, Wong KF, et al: Epidemiology of basal and cutaneous squamous cell carcinoma in the U.K. 2013-15: a cohort study, Br J Dermatol, 2019; 181: 474-482.
- 22) 竹之内辰也, 高塚純子: 1973～2010年に経験した皮膚癌症例の臨床統計, 新潟がんセンター病医誌, 2000; 50: 136-139.
- 23) Kwon SH, Choi S, Kim JS, et al: Incidence and survival rates of primary cutaneous malignancies in Korea, 1999-2019: A nationwide population-based study, J Dermatol, 2024; 51: 532-538.
- 24) Muzic JG, Schmitt AR, Wright AC, et al: Incidence and Trends of Basal Cell Carcinoma and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010, Mayo Clin Proc, 2017; 92: 890-898.
- 25) 石井良征, 境野昌行, 藤澤康弘, 中村泰大, 川内康弘, 大塚藤男: 基底細胞癌の全国調査, Skin Cancer, 2013; 28: 205-211.
- 26) 石原和之: 基底細胞癌 全国アンケートの集計と説明, Skin Cancer, 1994; 9: 80-83.
- 27) Cribier B, Scrivener Y, Grosshans E: Tumors arising in nevus sebaceus: A study of 596 cases, J Am Acad Dermatol, 2000; 42: 263-268.
- 28) Kaddu S, Schaeppi H, Kerl H, Soyer HP: Basaloid neoplasms in nevus sebaceus, J Cutan Pathol, 2000; 27: 327-337.
- 29) Munoz-Perez MA, Garcia-Hernandez MJ, Rios JJ, Camacho F: Sebaceous naevi: a clinicopathologic study, J Eur Acad Dermatol Venereol, 2002; 16: 319-324.
- 30) Morioka S: The natural history of nevus sebaceus, J Cutan Pathol, 1985; 12: 200-213.
- 31) 南祥一郎, 喜多野征夫: 脂腺母斑から発生した二次性腫瘍 当科における脂腺母斑 136 例の検討, 皮膚, 1998; 40: 549-555.
- 32) 安齋眞一, 福本隆也, 木村鉄宣: 脂腺母斑の臨床病理学的検討 (第2報) 2 次性腫瘍について, 日皮会誌, 2007; 117: 2479-2787.
- 33) Pang S, Cevik J, Sreedharan S, Wilks DJ: Rate of Benign

- and Malignant Secondary Tumors Associated With Nevus Sebaceous: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Ann Plast Surg*, 2024; 92: 711-719.
- 34) Santibanez-Gallerani A, Marshall D, Duarte AM, Melnick SJ, Thaller S: Should nevus sebaceous of Jadassohn in children be excised? A study of 757 cases, and literature review, *J Craniofac Surg*, 2003; 14: 658-660.
 - 35) Goel P, Wolfswinkel EM, Fahradyan A, et al: Sebaceous Nevus of the Scalp, *J Craniofac Surg*, 2020; 31: 257-260.
 - 36) Jaqueti G, Requena L, Sanchez Yus E: Trichoblastoma is the most common neoplasm developed in nevus sebaceous of Jadassohn: a clinicopathologic study of a series of 155 cases, *Am J Dermatopathol*, 2000; 22: 108-118.
 - 37) Rosen H, Schmidt B, Lam HP, Meara JG, Labow BI: Management of nevus sebaceous and the risk of Basal cell carcinoma: an 18-year review, *Pediatr Dermatol*, 2009; 26: 676-681.
 - 38) Ye Q, Shen X, Wang J, Li FZ, Fang S: Metastasis of a basosquamous carcinoma arising in a nevus sebaceous, *J Cutan Pathol*, 2023; 50: 306-309.
 - 39) Verkouteren JAC, Ramdas KHR, Wakkee M, Nijsten T: Epidemiology of basal cell carcinoma: scholarly review, *Br J Dermatol*, 2017; 177: 359-372.
 - 40) Atwood SX, Sarin KY, Whitson RJ, et al: Smoothened variants explain the majority of drug resistance in basal cell carcinoma, *Cancer Cell*, 2015; 27: 342-353.
 - 41) Sharpe HJ, Pau G, Dijkgraaf GJ, et al: Genomic analysis of smoothened inhibitor resistance in basal cell carcinoma, *Cancer Cell*, 2015; 27: 327-341.
 - 42) Pellegrini C, Maturo MG, Di Nardo L, Ciciarelli V, Gutierrez Garcia-Rodrigo C, Fargnoli MC: Understanding the Molecular Genetics of Basal Cell Carcinoma, *Int J Mol Sci*, 2017; 18: 2485.
 - 43) 厚生労働省：政府統計の総合窓口（e-Stat），2024，Sept. Available online: <https://www.e-stat.go.jp/>.
 - 44) Chuang TY, Reizner GT, Elpern DJ, Stone JL, Farmer ER: Nonmelanoma skin cancer in Japanese ethnic Hawaiians in Kauai, Hawaii: an incidence report, *J Am Acad Dermatol*, 1995; 33: 422-426.
 - 45) Savoye I, Olsen CM, Whiteman DC, et al: Patterns of Ultraviolet Radiation Exposure and Skin Cancer Risk: the E3N-SunExp Study, *J Epidemiol*, 2018; 28: 27-33.
 - 46) Iannacone MR, Green AC: Towards skin cancer prevention and early detection: evolution of skin cancer awareness campaigns in Australia, *Melanoma Manag*, 2014; 1: 75-84.
 - 47) Olsen CM, Williams PF, Whiteman DC: Turning the tide? Changes in treatment rates for keratinocyte cancers in Australia 2000 through 2011, *J Am Acad Dermatol*, 2014; 71: 21-26.e21.
 - 48) 尾藤利憲，市橋正光，神保孝一ほか：全国8大学皮膚科の共同による皮膚癌の発症因子と予防因子の症例対照研究及び皮膚癌検診10年間の結果，太陽紫外線防御研究委員会学術報告，2004; 14: 13-19.
 - 49) Karagas MR, McDonald JA, Greenberg ER, et al: Risk of basal cell and squamous cell skin cancers after ionizing radiation therapy. For The Skin Cancer Prevention Study Group, *J Natl Cancer Inst*, 1996; 88: 1848-1853.
 - 50) Yoshinaga S, Hauptmann M, Sigurdson AJ, et al: Non-melanoma skin cancer in relation to ionizing radiation exposure among U.S. radiologic technologists, *Int J Cancer*, 2005; 115: 828-834.
 - 51) Sugiyama H, Misumi M, Kishikawa M, et al: Skin cancer incidence among atomic bomb survivors from 1958 to 1996, *Radiat Res*, 2014; 181: 531-539.
 - 52) Gailani MR, Stahle-Backdahl M, Leffell DJ, et al: The role of the human homologue of *Drosophila* patched in sporadic basal cell carcinomas, *Nat Genet*, 1996; 14: 78-81.
 - 53) Stone DM, Hynes M, Armanini M, et al: The tumour-suppressor gene patched encodes a candidate receptor for Sonic hedgehog, *Nature*, 1996; 384: 129-134.
 - 54) Fan H, Oro AE, Scott MP, Khavari PA: Induction of basal cell carcinoma features in transgenic human skin expressing Sonic Hedgehog, *Nat Med*, 1997; 3: 788-792.
 - 55) Xie J, Murone M, Luoh SM, et al: Activating Smoothened mutations in sporadic basal-cell carcinoma, *Nature*, 1998; 391: 90-92.
 - 56) Katoh M: Genomic testing, tumor microenvironment and targeted therapy of Hedgehog-related human cancers, *Clin Sci (Lond)*, 2019; 133: 953-970.
 - 57) McCormack CJ, Kelly JW, Dorevitch AP: Differences in age and body site distribution of the histological subtypes of basal cell carcinoma. A possible indicator of differing causes, *Arch Dermatol*, 1997; 133: 593-596.
 - 58) 竹之内辰也：基底細胞癌，斎田俊明：1冊でわかる皮膚がん，東京，文光堂，2011，122-134.
 - 59) Betti R, Inselvini E, Carducci M, Crosti C: Age and site prevalence of histologic subtypes of basal cell carcinomas, *Int J Dermatol*, 1995; 34: 174-176.
 - 60) Misago N, Narisawa Y: Polypoid Basal cell carcinoma on the perianal region: a case report and review of the literature, *J Dermatol*, 2004; 31: 51-55.
 - 61) Rahbari H, Mehregan AH: Basal cell epitheliomas in usual and unusual sites, *J Cutan Pathol*, 1979; 6: 425-431.
 - 62) Reiter O, Mimouni I, Dusza S, Halpern AC, Leshem YA, Marghoob AA: Dermoscopic features of basal cell carcinoma and its subtypes: A systematic review, *J Am Acad Dermatol*, 2021; 85: 653-664.
 - 63) Menzies SW, Westerhoff K, Rabinovitz H, Kopf AW, McCarthy WH, Katz B: Surface microscopy of pigmented basal cell carcinoma, *Arch Dermatol*, 2000; 136: 1012-1016.
 - 64) Marghoob AA, Braun R: Proposal for a revised 2-step algorithm for the classification of lesions of the skin using dermoscopy, *Arch Dermatol*, 2010; 146: 426-428.
 - 65) Lallas A, Apalla Z, Argenziano G, et al: The dermatoscopic universe of basal cell carcinoma, *Dermatol Pract Concept*, 2014; 4: 11-24.
 - 66) Navarrete-Dechent C, Liopyris K, Rishpon A, et al: Association of Multiple Aggregated Yellow-White Globules With Nonpigmented Basal Cell Carcinoma, *JAMA Dermatol*, 2020; 156: 882-890.

- 67) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines®), Basal Cell Skin Cancer, Version 3.2024.
- 68) Nasr I, McGrath EJ, Harwood CA, et al: British Association of Dermatologists guidelines for the management of adults with basal cell carcinoma 2021, Br J Dermatol, 2021; 185: 899–920.
- 69) Cancer council Australia: Clinical practice guidelines for keratinocyte cancer, 2021, April 22.
- 70) 石川雅士：基底細胞癌の診断，山崎直也編：皮膚科臨床アセット，17，東京，中山書店，2014，282–289.
- 71) Roozeboom MH, Kreukels H, Nelemans PJ, et al: Subtyping basal cell carcinoma by clinical diagnosis versus punch biopsy, Acta Derm Venereol, 2015; 95: 996–998.
- 72) Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, et al: Basal Cell Skin Cancer, Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, J Natl Compr Canc Netw, 2016; 14: 574–597.
- 73) Beer TW, Shepherd P, Theaker JM: Ber EP4 and epithelial membrane antigen aid distinction of basal cell, squamous cell and basosquamous carcinomas of the skin, Histopathology, 2000; 37: 218–223.
- 74) Sexton M, Jones DB, Maloney ME: Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. Study of a series of 1039 consecutive neoplasms, J Am Acad Dermatol, 1990; 23: 1118–1126.
- 75) Haws AL, Rojano R, Tahan SR, Phung TL: Accuracy of biopsy sampling for subtyping basal cell carcinoma, J Am Acad Dermatol, 2012; 66: 106–111.
- 76) Marzuka AG, Book SE: Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management, Yale J Biol Med, 2015; 88: 167–179.
- 77) Lear JT, Corner C, Dziejwski P, et al: Challenges and new horizons in the management of advanced basal cell carcinoma: a UK perspective, Br J Cancer, 2014; 111: 1476–1481.
- 78) McKay KM, Sambrano BL, Fox PS, Bassett RL, Chon S, Prieto VG: Thickness of superficial basal cell carcinoma (sBCC) predicts imiquimod efficacy: a proposal for a thickness-based definition of sBCC, Br J Dermatol, 2013; 169: 549–554.
- 79) Walsh N, Ackerman AB: Infundibulocystic basal cell carcinoma: a newly described variant, Mod Pathol, 1990; 3: 599–608.
- 80) Pinkus H: Premalignant fibroepithelial tumors of skin, AMA Arch Derm Syphilol, 1953; 67: 598–615.
- 81) Haddock ES, Cohen PR: Fibroepithelioma of Pinkus Revisited, Dermatol Ther (Heidelb), 2016; 6: 347–362.
- 82) McKenzie CA, Chen AC, Choy B, Fernandez-Penas P, Damian DL, Scolyer RA: Classification of high risk basal cell carcinoma subtypes: experience of the ONTRAC study with proposed definitions and guidelines for pathological reporting, Pathology, 2016; 48: 395–397.
- 83) Kamyab-Hesari K, Seirafi H, Naraghi ZS, et al: Diagnostic accuracy of punch biopsy in subtyping basal cell carcinoma, J Eur Acad Dermatol Venereol, 2014; 28: 250–253.
- 84) Dika E, Scarfi F, Ferracin M, et al: Basal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review, Int J Mol Sci, 2020; 21: 5572.
- 85) Garcia C, Poletti E, Crowson AN: Basosquamous carcinoma, J Am Acad Dermatol, 2009; 60: 137–143.
- 86) Tan CZ, Rieger KE, Sarin KY: Basosquamous Carcinoma: Controversy, Advances, and Future Directions, Dermatol Surg, 2017; 43: 23–31.
- 87) Murgia G, Denaro N, Boggio F, et al: Basosquamous Carcinoma: Comprehensive Clinical and Histopathological Aspects, Novel Imaging Tools, and Therapeutic Approaches, Cells, 2023; 12: 2737.
- 88) Gandhi MR, Panizza B, Kennedy D: Detecting and defining the anatomic extent of large nerve perineural spread of malignancy: comparing “targeted” MRI with the histologic findings following surgery, Head Neck, 2011; 33: 469–475.
- 89) Williams LS, Mancuso AA, Mendenhall WM: Perineural spread of cutaneous squamous and basal cell carcinoma: CT and MR detection and its impact on patient management and prognosis, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001; 49: 1061–1069.
- 90) Goyal S, Rathore R, Sharma S, Arora VK, Das GK, Singal A: Cutaneous basal cell carcinoma with mixed histology: Cytomorphological features of two unusual cases, J Cytol, 2017; 34: 115–118.
- 91) Pyne JH, Myint E, Barr EM, Clark SP, Hou R: Basal cell carcinoma: variation in invasion depth by subtype, sex, and anatomic site in 4,565 cases, Dermatol Pract Concept, 2018; 8: 314–319.
- 92) Navarrete-Dechent C, Aleissa S, Cordova M, et al: Management of complex head-and-neck basal cell carcinomas using a combined reflectance confocal microscopy/optical coherence tomography: a descriptive study, Arch Dermatol Res, 2021; 313: 193–200.
- 93) Aleissa S, Navarrete-Dechent C, Cordova M, et al: Pre-surgical evaluation of basal cell carcinoma using combined reflectance confocal microscopy-optical coherence tomography: A prospective study, J Am Acad Dermatol, 2019; 82: 962–968.
- 94) Kim JYS, Kozlow JH, Mittal B, Moyer J, Olencki T, Rodgers P: Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma, J Am Acad Dermatol, 2018; 78: 540–559.
- 95) Lee A, Brierley JD, O'Sullivan B: Skin Tumours. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds): TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Ed, Oxford, UK, Wiley-Blackwell, 2017; 131–149.
- 96) Califano JA, Lydiatt WM, Nehal KS, et al: Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL (eds): AJCC Cancer Staging Manual, 8th Ed, New York, Springer, 2017; 171–181.
- 97) Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al: The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personal-

- ized” approach to cancer staging, *CA Cancer J Clin*, 2017; 67: 93–99.
- 98) Keohane SG, Proby CM, Newlands C, et al: The new 8th edition of TNM staging and its implications for skin cancer: a review by the British Association of Dermatologists and the Royal College of Pathologists, U.K, *Br J Dermatol*, 2018; 179: 824–828.
 - 99) Basset-Seguín N, Herms F: Update in the Management of Basal Cell Carcinoma, *Acta Derm Venereol*, 2020; 100: adv00140.
 - 100) Varga E, Korom I, Rasko Z, et al: Neglected Basal cell carcinomas in the 21st century, *J Skin Cancer*, 2011; 2011: 392151.
 - 101) Martin RC 2nd, Edwards MJ, Cawte TG, Sewell CL, McMasters KM: Basosquamous carcinoma: analysis of prognostic factors influencing recurrence, *Cancer*, 2000; 88: 1365–1369.
 - 102) Yoshida Y, Shiomi T, Tahira M, Yamamoto O: Metastatic basosquamous carcinoma detected by sentinel lymph node biopsy, *J Dermatol*, 2013; 40: 635–637.
 - 103) Wermker K, Roknic N, Goessling K, Klein M, Schulze HJ, Hallermann C: Basosquamous carcinoma of the head and neck: clinical and histologic characteristics and their impact on disease progression, *Neoplasia*, 2015; 17: 301–305.
 - 104) Fukumoto T, Fukumoto R, Oka M, Horita N: Comparing treatments for basal cell carcinoma in terms of long-term treatment-failure: a network meta-analysis, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019; 33: 2050–2057.
 - 105) Queirolo P, Cinquini M, Argenziano G, et al: Guidelines for the diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: a GRADE approach for evidence evaluation and recommendations by the Italian Association of Medical Oncology, *ESMO Open*, 2023; 8: 102037.
 - 106) Vilchez-Márquez F, Borregón-Nofuentes P, Barchino-Ortiz L, et al: Diagnosis and Treatment of Basal Cell Carcinoma in Specialized Dermatology Units: A Clinical Practice Guideline, *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*, 2020; 111: 291–299.
 - 107) Li H, Wang Y, Wan M, Wu W: Chinese guideline on diagnosis and treatment of basal cell carcinoma (2023 edition), *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2024; 104: 391–410.
 - 108) Dyalram D, Caldronery S, Heath J: Margin Analysis: Cutaneous Malignancy of the Head and Neck, *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 2017; 29: 341–353.
 - 109) 伊藤孝明, 田中 靖, 南祥一郎ほか: Mohs の新鮮組織法に準じて施行した基底細胞上皮腫の治療経験, *Skin Cancer*, 1992; 7: 40–43.
 - 110) Brodland DG, Amonette R, Hanke CW, Robins P: The history and evolution of Mohs micrographic surgery, *Dermatol Surg*, 2000; 26: 303–307.
 - 111) Bittner GC, Cerci FB, Kubo EM, Tolkachjov SN: Mohs micrographic surgery: a review of indications, technique, outcomes, and considerations, *An Bras Dermatol*, 2021; 96: 263–277.
 - 112) *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines®)*, *Squamous Cell Skin Cancer*, Version 1.2024.
 - 113) Mohrle M, Breuninger H: The Muffin technique—an alternative to Mohs’ micrographic surgery, *J Dtsch Dermatol Ges*, 2006; 4: 1080–1084.
 - 114) Farma JM, Ammori JB, Zager JS, et al: Dermatofibrosarcoma protuberans: how wide should we resect? *Ann Surg Oncol*, 2010; 17: 2112–2118.
 - 115) Smeets NW, Krekels GA, Ostertag JU, et al: Surgical excision vs Mohs’ micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: randomised controlled trial, *Lancet*, 2004; 364: 1766–1772.
 - 116) Sebaratnam DF, Choy B, Lee M, Paver R, Fernandez Penas P: Direct Cost-Analysis of Mohs Micrographic Surgery and Traditional Excision for Basal Cell Carcinoma at Initial Margin Clearance, *Dermatol Surg*, 2016; 42: 633–638.
 - 117) Bialy TL, Whalen J, Veledar E, et al: Mohs micrographic surgery vs traditional surgical excision: a cost comparison analysis, *Arch Dermatol*, 2004; 140: 736–742.
 - 118) Ho WYB, Zhao X, Tan WPM: Mohs micrographic surgery in Singapore: A long-term follow-up review, *Ann Acad Med Singap*, 2021; 50: 922–923.
 - 119) Ro KW, Seo SH, Son SW, Kim IH: Subclinical infiltration of Basal cell carcinoma in asian patients: assessment after mohs micrographic surgery, *Ann Dermatol*, 2011; 23: 276–281.
 - 120) Chi CC, Tsai RY, Wang SH: Syringocystadenocarcinoma papilliferum: successfully treated with Mohs micrographic surgery, *Dermatol Surg*, 2004; 30: 468–471.
 - 121) Xu M, Chen Q, Luo Y, et al: Recurrence in Eyelid Sebaceous Carcinoma: A Multicentric Study of 418 Patients, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024; 65: 4.
 - 122) Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr.: Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up, *J Dermatol Surg Oncol*, 1989; 15: 315–328.
 - 123) Mosterd K, Krekels GA, Nieman FH, et al: Surgical excision versus Mohs’ micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years’ follow-up, *Lancet Oncol*, 2008; 9: 1149–1156.
 - 124) van Loo E, Mosterd K, Krekels GA, et al: Surgical excision versus Mohs’ micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: A randomised clinical trial with 10 year follow-up, *Eur J Cancer*, 2014; 50: 3011–3020.
 - 125) Dika E, Veronesi G, Patrizi A, et al: It’s time for Mohs: Micrographic surgery for the treatment of high-risk basal cell carcinomas of the head and neck regions, *Dermatol Ther*, 2020; 33: e13474.
 - 126) Goto M, Kai Y, Arakawa S, et al: Analysis of 256 cases of basal cell carcinoma after either one-step or two-step surgery in a Japanese institution, *J Dermatol*, 2012; 39: 68–71.
 - 127) Takenouchi T, Takatsuka S: Long-term prognosis after surgical excision of basal cell carcinoma: a single institu-

- tional study in Japan, *J Dermatol*, 2013; 40: 696-699.
- 128) Mae K, Tsuboi R, Irisawa R, Sato T, Fukushima N, Harada K: Recent reductions in the size of facial pigmented basal cell carcinoma at diagnosis and the surgical margin: A retrospective and comparative study, *J Dermatol*, 2021; 48: 661-666.
- 129) Miyazaki S, Hoashi T, Tone Y, et al: Narrow Histopathological Margins are Acceptable in Surgical Resection of Basal Cell Carcinoma in Japanese: A Single-Center Retrospective Study, *J Nippon Med Sch*, 2024; 91: 296-306.
- 130) Wolf DJ, Zitelli JA: Surgical margins for basal cell carcinoma, *Arch Dermatol*, 1987; 123: 340-344.
- 131) Gulleth Y, Goldberg N, Silverman RP, Gastman BR: What is the best surgical margin for a Basal cell carcinoma: a meta-analysis of the literature, *Plast Reconstr Surg*, 2010; 126: 1222-1231.
- 132) Takenouchi T, Nomoto S, Ito M: Factors influencing the linear depth of invasion of primary basal cell carcinoma, *Dermatol Surg*, 2001; 27: 393-396.
- 133) Jacobs GH, Rippey JJ, Altini M: Prediction of aggressive behavior in basal cell carcinoma, *Cancer*, 1982; 49: 533-537.
- 134) Welsch MJ, Troiani BM, Hale L, DelTondo J, Helm KF, Clarke LE: Basal cell carcinoma characteristics as predictors of depth of invasion, *J Am Acad Dermatol*, 2012; 67: 47-53.
- 135) Matsushita S, Nakamura Y, Tanaka R, et al: Prediction of the invasive level of basal cell carcinomas in the facial area: Analysis of 718 Japanese cases, *J Dermatol Sci*, 2020; 99: 152-157.
- 136) Farmer ER, Helwig EB: Metastatic basal cell carcinoma: a clinicopathologic study of seventeen cases, *Cancer*, 1980; 46: 748-757.
- 137) Drucker AM, Adam GP, Rofeberg V, et al: Treatments of Primary Basal Cell Carcinoma of the Skin: A Systematic Review and Network Meta-analysis, *Ann Intern Med*, 2018; 169: 456-466.
- 138) Silverman MK, Kopf AW, Gladstein AH, Bart RS, Grin CM, Levenstein MJ: Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 4: X-ray therapy, *J Dermatol Surg Oncol*, 1992; 18: 549-554.
- 139) Locke J, Karimpour S, Young G, Lockett MA, Perez CA: Radiotherapy for epithelial skin cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001; 51: 748-755.
- 140) Eigentler TK, Leiter U, Häfner HM, Garbe C, Röcken M, Breuninger H: Survival of Patients with Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Results of a Prospective Cohort Study, *J Invest Dermatol*, 2017; 137: 2309-2315.
- 141) Kim SK, Barker CA: Outcomes of radiation therapy for advanced T3/T4 nonmelanoma cutaneous squamous cell and basal cell carcinoma, *Br J Dermatol*, 2018; 178: e30-e32.
- 142) Brantsch KD, Meisner C, Schönfisch B, et al: Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study, *Lancet Oncol*, 2008; 9: 713-720.
- 143) Likhacheva A, Awan M, Barker CA, et al: Definitive and Postoperative Radiation Therapy for Basal and Squamous Cell Cancers of the Skin: Executive Summary of an American Society for Radiation Oncology Clinical Practice Guideline, *Pract Radiat Oncol*, 2020; 10: 8-20.
- 144) Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W, Stanton W, Leonardi-Bee J: Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies, *BMJ*, 2013; 347: f6153.
- 145) Alam M, Ratner D: Cutaneous squamous-cell carcinoma, *N Engl J Med*, 2001; 344: 975-983.
- 146) Bath-Hextall F, Bong J, Perkins W, Williams H: Interventions for basal cell carcinoma of the skin: systematic review, *BMJ*, 2004; 329: 705.
- 147) Chen AM, Grekin RC, Garcia J, Bucci MK, Margolis LW: Radiation therapy for cutaneous squamous cell carcinoma involving the parotid area lymph nodes: dose and volume considerations, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007; 69: 1377-1380.
- 148) Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, et al: Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline, *Eur J Cancer*, 2015; 51: 1989-2007.
- 149) Koyfman SA, Cooper JS, Beitler JJ, et al: ACR Appropriateness Criteria® Aggressive Nonmelanomatous Skin Cancer of the Head and Neck, *Head Neck*, 2016; 38: 175-182.
- 150) Guinot JL, Rembielak A, Perez-Calatayud J, et al: GEC-ESTRO ACROP recommendations in skin brachytherapy, *Radiother Oncol*, 2018; 126: 377-385.
- 151) Yom SS: Integrating the Management of Nodal Metastasis Into the Treatment of Nonmelanoma Skin Cancer, *Semin Radiat Oncol*, 2019; 29: 171-179.
- 152) Mendenhall WM, Ferlito A, Takes RP, et al: Cutaneous head and neck basal and squamous cell carcinomas with perineural invasion, *Oral Oncol*, 2012; 48: 918-922.
- 153) Vuong W, Lin J, Wei RL: Palliative radiotherapy for skin malignancies, *Ann Palliat Med*, 2017; 6: 165-172.
- 154) Khan L, Choo R, Breen D, et al: Recommendations for CTV margins in radiotherapy planning for non melanoma skin cancer, *Radiother Oncol*, 2012; 104: 263-266.
- 155) Zaorsky NG, Lee CT, Zhang E, Keith SW, Galloway TJ: Hypofractionated radiation therapy for basal and squamous cell skin cancer: A meta-analysis, *Radiother Oncol*, 2017; 125: 13-20.
- 156) Mierzwa ML: Radiotherapy for Skin Cancers of the Face, Head, and Neck, *Facial Plast Surg Clin North Am*, 2019; 27: 131-138.
- 157) Porceddu SV, Bressel M, Poulsen MG, et al: Postoperative Concurrent Chemoradiotherapy Versus Postoperative Radiotherapy in High-Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: The Randomized Phase III TROG 05.01 Trial, *J Clin Oncol*, 2018; 36: 1275-1283.
- 158) Donati CM, Macchia G, Siepe G, et al: Short course palli-

- active radiotherapy in advanced solid tumors: a pooled analysis (the SHARON project), *Sci Rep*, 2022; 12: 20978.
- 159) Wilder RB, Kittelson JM, Shimm DS: Basal cell carcinoma treated with radiation therapy, *Cancer*, 1991; 68: 2134-2137.
 - 160) Wilder RB, Shimm DS, Kittelson JM, Rogoff EE, Casady JR: Recurrent basal cell carcinoma treated with radiation therapy, *Arch Dermatol*, 1991; 127: 1668-1672.
 - 161) Hernandez-Machin B, Borrego L, Gil-Garcia M, Hernandez BH: Office-based radiation therapy for cutaneous carcinoma: evaluation of 710 treatments, *Int J Dermatol*, 2007; 46: 453-459.
 - 162) Zagrodnik B, Kempf W, Seifert B, et al: Superficial radiotherapy for patients with basal cell carcinoma: recurrence rates, histologic subtypes, and expression of p53 and Bcl-2, *Cancer*, 2003; 98: 2708-2714.
 - 163) Lovett RD, Perez CA, Shapiro SJ, Garcia DM: External irradiation of epithelial skin cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990; 19: 235-242.
 - 164) Sahovaler A, Krishnan RJ, Yeh DH, et al: Outcomes of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in the Head and Neck Region With Regional Lymph Node Metastasis: A Systematic Review and Meta-analysis, *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2019; 145: 352-360.
 - 165) Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr.: Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection, *J Am Acad Dermatol*, 1992; 26: 976-990.
 - 166) Duinkerken CW, Lohuis P, Crijns MB, et al: Orthovoltage X-rays for Postoperative Treatment of Resected Basal Cell Carcinoma in the Head and Neck Area, *J Cutan Med Surg*, 2017; 21: 243-249.
 - 167) Gunaratne DA, Veness MJ: Efficacy of hypofractionated radiotherapy in patients with non-melanoma skin cancer: Results of a systematic review, *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2018; 62: 401-411.
 - 168) Holscher T, Bentzen SM, Baumann M: Influence of connective tissue diseases on the expression of radiation side effects: a systematic review, *Radiother Oncol*, 2006; 78: 123-130.
 - 169) Kroeze SG, Fritz C, Hoyer M, et al: Toxicity of concurrent stereotactic radiotherapy and targeted therapy or immunotherapy: A systematic review, *Cancer Treat Rev*, 2017; 53: 25-37.
 - 170) Anker CJ, Grossmann KF, Atkins MB, Suneja G, Tarhini AA, Kirkwood JM: Avoiding Severe Toxicity From Combined BRAF Inhibitor and Radiation Treatment: Consensus Guidelines from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016; 95: 632-646.
 - 171) Jansen MHE, Mosterd K, Arits A, 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 Invest Dermatol*, 2018; 138: 527-533.
 - 172) Klein E, Stoll HL Jr, Milgrom H, Helm F, Walker MJ: Tumors of the skin. XII. Topical 5-Fluorouracil for epidermal neoplasms, *J Surg Oncol*, 1971; 3: 331-349.
 - 173) Romagosa R, Saap L, Givens M, et al: A pilot study to evaluate the treatment of basal cell carcinoma with 5-fluorouracil using phosphatidyl choline as a transepidermal carrier, *Dermatol Surg*, 2000; 26: 338-340.
 - 174) Klostermann GF: Basal-cell carcinoma of large dimension, *Dermatologica*, 1970; 140: Suppl 1: 54.
 - 175) Mohs FE, Jones DL, Bloom RF: Tendency of fluorouracil to conceal deep foci of invasive basal cell carcinoma, *Arch Dermatol*, 1978; 114: 1021-1022.
 - 176) Epstein E: Fluorouracil paste treatment of thin basal cell carcinomas, *Arch Dermatol*, 1985; 121: 207-213.
 - 177) 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, *Lancet Oncol*, 2013; 14: 647-654.
 - 178) Hall VL, Leppard BJ, McGill J, Kessler ME, White JE, Goodwin P: Treatment of basal-cell carcinoma: comparison of radiotherapy and cryotherapy, *Clin Radiol*, 1986; 37: 33-34.
 - 179) Kokoszka A, Scheinfeld N: Evidence-based review of the use of cryosurgery in treatment of basal cell carcinoma, *Dermatol Surg*, 2003; 29: 566-571.
 - 180) Bath-Hextall F, Leonardi-Bee J, Somchand N, Webster A, Delitt J, Perkins W: Interventions for preventing non-melanoma skin cancers in high-risk groups, *Cochrane Database Syst Rev*, 2007; Cd005414.
 - 181) Wang I, Bendsoe N, Klinteberg CA, et al: Photodynamic therapy vs. cryosurgery of basal cell carcinomas: results of a phase III clinical trial, *Br J Dermatol*, 2001; 144: 832-840.
 - 182) Basset-Seguín N, Ibbotson SH, Emtestam L, et al: Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy versus cryotherapy for superficial basal cell carcinoma: a 5 year randomized trial, *Eur J Dermatol*, 2008; 18: 547-553.
 - 183) 田中 徹, 石塚昌宏, 小倉俊一郎, 井上克司: 5-アミノレブリン酸を用いたPDD, PDTの現状と将来, *Jpn J Endourol*, 2011; 24: 29-34.
 - 184) Roozeboom MH, Arits AH, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NW: Overall treatment success after treatment of primary superficial basal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials, *Br J Dermatol*, 2012; 167: 733-756.
 - 185) Choi SH, Kim KH, Song KH: Er: YAG ablative fractional laser-primed photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate as an alternative treatment option for patients with thin nodular basal cell carcinoma: 12-month follow-up results of a randomized, prospective, comparative trial, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016; 30: 783-788.

- 186) Foley P, Freeman M, Menter A, et al: Photodynamic therapy with methyl aminolevulinate for primary nodular basal cell carcinoma: results of two randomized studies, *Int J Dermatol*, 2009; 48: 1236-1245.
- 187) 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: 280-287.
- 188) Rhodes LE, de Rie MA, Leifsdottir R, et al: Five-year follow-up of a randomized, prospective trial of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma, *Arch Dermatol*, 2007; 143: 1131-1136.
- 189) Itoh Y, Henta T, Ninomiya Y, Tajima S, Ishibashi A: Repeated 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy following electro-curettage for pigmented basal cell carcinoma, *J Dermatol*, 2000; 27: 10-15.
- 190) 何川字啓, 福田知雄: LED 光源を用いた BCC に対する PDT の検討, *Skin Cancer*, 2009; 24: 442-449.
- 191) Marks R, Gebauer K, Shumack S, et al: Imiquimod 5% cream in the treatment of superficial basal cell carcinoma: results of a multicenter 6-week dose-response trial, *J Am Acad Dermatol*, 2001; 44: 807-813.
- 192) Geisse JK, Rich P, Pandya A, et al: Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: a double-blind, randomized, vehicle-controlled study, *J Am Acad Dermatol*, 2002; 47: 390-398.
- 193) Geisse J, Caro I, Lindholm J, Golitz L, Stampone P, Owens M: Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from two phase III, randomized, vehicle-controlled studies, *J Am Acad Dermatol*, 2004; 50: 722-733.
- 194) Quirk C, Gebauer K, Owens M, Stampone P: Two-year interim results from a 5-year study evaluating clinical recurrence of superficial basal cell carcinoma after treatment with imiquimod 5% cream daily for 6 weeks, *Australas J Dermatol*, 2006; 47: 258-265.
- 195) Quirk C, Gebauer K, De'Ambrosis B, Slade HB, Meng TC: Sustained clearance of superficial basal cell carcinomas treated with imiquimod cream 5%: results of a prospective 5-year study, *Cutis*, 2010; 85: 318-324.
- 196) Gollnick H, Barona CG, Frank RG, et al: Recurrence rate of superficial basal cell carcinoma following successful treatment with imiquimod 5% cream: interim 2-year results from an ongoing 5-year follow-up study in Europe, *Eur J Dermatol*, 2005; 15: 374-381.
- 197) Gollnick H, Barona CG, Frank RG, et al: Recurrence rate of superficial basal cell carcinoma following treatment with imiquimod 5% cream: conclusion of a 5-year long-term follow-up study in Europe, *Eur J Dermatol*, 2008; 18: 677-682.
- 198) Shumack S, Robinson J, Kossard S, et al: Efficacy of topical 5% imiquimod cream for the treatment of nodular basal cell carcinoma: comparison of dosing regimens, *Arch Dermatol*, 2002; 138: 1165-1171.
- 199) Eigentler TK, Kamin A, Weide BM, et al: A phase III, randomized, open label study to evaluate the safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied thrice weekly for 8 and 12 weeks in the treatment of low-risk nodular basal cell carcinoma, *J Am Acad Dermatol*, 2007; 57: 616-621.
- 200) Huber A, Huber JD, Skinner RB, Jr, Kuwahara RT, Haque R, Amonette RA: Topical imiquimod treatment for nodular basal cell carcinomas: an open-label series, *Dermatol Surg*, 2004; 30: 429-430.
- 201) van der Geer S, Martens J, van Roij J, et al: Imiquimod 5% cream as pretreatment of Mohs micrographic surgery for nodular basal cell carcinoma in the face: a prospective randomized controlled study, *Br J Dermatol*, 2012; 167: 110-115.
- 202) Sterry W, Ruzicka T, Herrera E, et al: Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial and nodular basal cell carcinoma: randomized studies comparing low-frequency dosing with and without occlusion, *Br J Dermatol*, 2002; 147: 1227-1236.
- 203) Gutzmer R, Solomon JA: Hedgehog Pathway Inhibition for the Treatment of Basal Cell Carcinoma, *Target Oncol*, 2019; 14: 253-267.
- 204) Lear JT, Harwood CA, Hasan Z, et al: Phase 2 Trial of Topical Application of the Hedgehog Inhibitor Patidegib in Patients With Gorlin Syndrome, *Br J Dermatol*, 2024; doi: 10.1093/bjd/ljae444.
- 205) Cosio T, Di Prete M, Di Raimondo C, et al: Patidegib in Dermatology: A Current Review, *Int J Mol Sci*, 2021; 22: 10725.
- 206) Thissen MR, Neumann MH, Schouten LJ: A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas, *Arch Dermatol*, 1999; 135: 1177-1183.
- 207) Fleming ID, Amonette R, Monaghan T, Fleming MD: Principles of management of basal and squamous cell carcinoma of the skin, *Cancer*, 1995; 75: 699-704.
- 208) von Domarus H, Stevens PJ: Metastatic basal cell carcinoma. Report of five cases and review of 170 cases in the literature, *J Am Acad Dermatol*, 1984; 10: 1043-1060.
- 209) Wysong A, Aasi SZ, Tang JY: Update on metastatic basal cell carcinoma: a summary of published cases from 1981 through 2011, *JAMA Dermatol*, 2013; 149: 615-616.
- 210) Salem P, Hall SW, Benjamin RS, Murphy WK, Wharton JT, Bodey GP: Clinical phase I-II study of cis-dichlorodiammineplatinum (II) given by continuous iv infusion, *Cancer Treat Rep*, 1978; 62: 1553-1555.
- 211) Guthrie TH Jr, McElveen LJ, Porubsky ES, Harmon JD: Cisplatin and doxorubicin. An effective chemotherapy combination in the treatment of advanced basal cell and squamous carcinoma of the skin, *Cancer*, 1985; 55: 1629-1632.
- 212) Guthrie TH Jr, Porubsky ES, Luxenberg MN, Shah KJ, Wurtz KL, Watson PR: Cisplatin-based chemotherapy in

- advanced basal and squamous cell carcinomas of the skin: results in 28 patients including 13 patients receiving multimodality therapy, *J Clin Oncol*, 1990; 8: 342–346.
- 213) Pfeiffer P, Hansen O, Rose C: Systemic cytotoxic therapy of basal cell carcinoma. A review of the literature, *Eur J Cancer*, 1990; 26: 73–77.
 - 214) Moeholt K, Aagaard H, Pfeiffer P, Hansen O: Platinum-based cytotoxic therapy in basal cell carcinoma—a review of the literature, *Acta Oncol*, 1996; 35: 677–682.
 - 215) McCusker M, Basset-Seguin N, Dummer R, et al: Metastatic basal cell carcinoma: prognosis dependent on anatomic site and spread of disease, *Eur J Cancer*, 2014; 50: 774–783.
 - 216) Tanese K, Emoto K, Kubota N, Fukuma M, Sakamoto M: Immunohistochemical visualization of the signature of activated Hedgehog signaling pathway in cutaneous epithelial tumors, *J Dermatol*, 2018; 45: 1181–1186.
 - 217) Bakshi A, Chaudhary SC, Rana M, Elmetts CA, Athar M: Basal cell carcinoma pathogenesis and therapy involving hedgehog signaling and beyond, *Mol Carcinog*, 2017; 56: 2543–2557.
 - 218) Epstein EH: Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog, *Nat Rev Cancer*, 2008; 8: 743–754.
 - 219) Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, et al: Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma, *N Engl J Med*, 2009; 361: 1164–1172.
 - 220) Sekulic A, Migden MR, Lewis K, et al: Pivotal ERIVANCE basal cell carcinoma (BCC) study: 12-month update of efficacy and safety of vismodegib in advanced BCC, *J Am Acad Dermatol*, 2015; 72: 1021–1026.
 - 221) Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguin N, et al: Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study, *BMC Cancer*, 2017; 17: 332.
 - 222) Migden MR, Guminski A, Gutzmer R, et al: Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial, *Lancet Oncol*, 2015; 16: 716–728.
 - 223) Dummer R, Guminski A, Gutzmer R, et al: Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma: 42-month analysis of the phase II randomized, double-blind BOLT study, *Br J Dermatol*, 2020; 182: 1369–1378.
 - 224) Nguyen A, Xie P, Litvinov IV, Lefrançois P: Efficacy and Safety of Sonic Hedgehog Inhibitors in Basal Cell Carcinomas: An Updated Systematic Review and Meta-analysis (2009-2022), *Am J Clin Dermatol*, 2023; 24: 359–374.
 - 225) Bassompierre A, Dalac S, Dreno B, et al: Efficacy of sonic hedgehog inhibitors rechallenge, after initial complete response in recurrent advanced basal cell carcinoma: a retrospective study from the CARADERM database, *ESMO Open*, 2021; 6: 100284.
 - 226) Chang J, Zhu GA, Cheung C, Li S, Kim J, Chang AL: Association Between Programmed Death Ligand 1 Expression in Patients With Basal Cell Carcinomas and the Number of Treatment Modalities, *JAMA Dermatol*, 2017; 153: 285–290.
 - 227) Jayaraman SS, Rayhan DJ, Hazany S, Kolodney MS: Mutational landscape of basal cell carcinomas by whole-exome sequencing, *J Invest Dermatol*, 2014; 134: 213–220.
 - 228) Falchook GS, Leidner R, Stankevich E, et al: Responses of metastatic basal cell and cutaneous squamous cell carcinomas to anti-PD1 monoclonal antibody REGN2810, *J Immunother Cancer*, 2016; 4: 70.
 - 229) Lipson EJ, Lilo MT, Ogurtsova A, et al: Basal cell carcinoma: PD-L1/PD-1 checkpoint expression and tumor regression after PD-1 blockade, *J Immunother Cancer*, 2017; 5: 23.
 - 230) Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K, et al: Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial, *Lancet Oncol*, 2021; 22: 848–857.
 - 231) Chang ALS, Tran DC, Cannon JGD, et al: Pembrolizumab for advanced basal cell carcinoma: An investigator-initiated, proof-of-concept study, *J Am Acad Dermatol*, 2019; 80: 564–566.
 - 232) Véron M, Chevret S, Grob JJ, et al: Safety and efficacy of nivolumab, an anti-PD1 immunotherapy, in patients with advanced basal cell carcinoma, after failure or intolerance to sonic Hedgehog inhibitors: UNICANCER AcSé NIVOLUMAB trial, *Eur J Cancer*, 2022; 177: 103–111.
 - 233) 厚生労働省：最適使用推進ガイドライン ニボルマブ（遺伝子組換え）～上皮系皮膚悪性腫瘍～，2023, Feb, Available online: <https://www.pmda.go.jp/files/000266799.pdf>.
 - 234) Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr.: Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma, *J Dermatol Surg Oncol*, 1989; 15: 424–431.
 - 235) Mirali S, Tang E, Drucker AM, et al: Follow-up of Patients With Keratinocyte Carcinoma: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines, *JAMA Dermatol*, 2023; 159: 87–94.
 - 236) Zloty D, Guenther LC, Sapijaszko M, et al: Non-melanoma Skin Cancer in Canada Chapter 4: Management of Basal Cell Carcinoma, *J Cutan Med Surg*, 2015; 19: 239–248.
 - 237) Lang BM, Balermipas P, Bauer A, et al: S2k Guidelines for Cutaneous Basal Cell Carcinoma-Part 2: Treatment, Prevention and Follow-up, *J Dtsch Dermatol Ges*, 2019; 17: 214–230.
 - 238) Marciel I, Stern RS: Risk of developing a subsequent non-melanoma skin cancer in patients with a history of non-melanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis, *Arch Dermatol*, 2000; 136: 1524–1530.
 - 239) Bigler C, Feldman J, Hall E, Padilla RS: Pigmented basal cell carcinoma in Hispanics, *J Am Acad Dermatol*, 1996;

- 34: 751-752.
- 240) Maloney ME, Jones DB, Sexton FM: Pigmented basal cell carcinoma: investigation of 70 cases, *J Am Acad Dermatol*, 1992; 27: 74-78.
- 241) Ito T, Inatomi Y, Nagae K, et al: Narrow-margin excision is a safe, reliable treatment for well-defined, primary pigmented basal cell carcinoma: an analysis of 288 lesions in Japan, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015; 29: 1828-1831.
- 242) Nakamura Y, Matsushita S, Tanaka R, et al: 2-mm surgical margins are adequate for most basal cell carcinomas in Japanese: a retrospective multicentre study on 1000 basal cell carcinomas, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020; 34: 1991-1998.
- 243) Nakamura Y, Tanese K, Hirai I, et al: Evaluation of the appropriate surgical margin for pigmented basal cell carcinoma according to the risk factors for recurrence: a single-institute retrospective study in Japan, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018; 32: e453-e455.
- 244) 齋藤晋太郎, 中村泰大, 寺本由起子ほか: 皮膚科医による基底細胞癌の側方マージン設定の正確性に関する検討, *日皮会誌*, 2019; 129: 2157-2165.
- 245) Cerci FB, Kubo EM, Werner B, Tolkachjov SN: Surgical margins required for basal cell carcinomas treated with Mohs micrographic surgery according to tumor features, *J Am Acad Dermatol*, 2020; 83: 493-500.
- 246) Lin SH, Cheng YW, Yang YC, Ho JC, Lee CH: Treatment of Pigmented Basal Cell Carcinoma with 3 mm Surgical Margin in Asians, *Biomed Res Int*, 2016; 2016: 7682917.
- 247) Ramdas K, van Lee C, Beck S, et al: Differences in Rate of Complete Excision of Basal Cell Carcinoma by Dermatologists, Plastic Surgeons and General Practitioners: A Large Cross-Sectional Study, *Dermatology*, 2018; 234: 86-91.
- 248) Avril MF, Auperin A, Margulis A, et al: Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study, *Br J Cancer*, 1997; 76: 100-106.
- 249) Wilson AW, Howsam G, Santhanam V, et al: Surgical management of incompletely excised basal cell carcinomas of the head and neck, *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2004; 42: 311-314.
- 250) Liu FF, Maki E, Warde P, Payne D, Fitzpatrick P: A management approach to incompletely excised basal cell carcinomas of skin, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991; 20: 423-428.
- 251) DeAmbrosio K, De'Ambrosio B: Nonmelanoma skin cancer with perineural invasion: report of outcomes of a case series, *Dermatol Surg*, 2010; 36: 133-138.
- 252) Thomson J, Hogan S, Leonardi-Bee J, Williams HC, Bath-Hextall FJ: Interventions for basal cell carcinoma of the skin, *Cochrane Database Syst Rev*, 2020 Nov 17; 11: CD003412.
- 253) Roozeboom MH, Arits A, Mosterd K, et al: Three-Year Follow-Up Results of Photodynamic Therapy vs. Imiquimod vs. Fluorouracil for Treatment of Superficial Basal Cell Carcinoma: A Single-Blind, Noninferiority, Randomized Controlled Trial, *J Invest Dermatol*, 2016; 136: 1568-1574.
- 254) Gross K, Kircik L, Kricorian G: 5% 5-Fluorouracil cream for the treatment of small superficial Basal cell carcinoma: efficacy, tolerability, cosmetic outcome, and patient satisfaction, *Dermatol Surg*, 2007; 33: 433-439.
- 255) Graham GF, Barham KL: Cryosurgery, *Curr Probl Dermatol*, 2003; 15: 229-250.
- 256) Kuflik EG: Cryosurgery for skin cancer: 30-year experience and cure rates, *Dermatol Surg*, 2004; 30: 297-300.
- 257) Smith V, Walton S: Treatment of facial Basal cell carcinoma: a review, *J Skin Cancer*, 2011; 2011: 380371.
- 258) In GK, Nallagangula A, Choi JS, et al: Clinical activity of PD-1 inhibition in the treatment of locally advanced or metastatic basal cell carcinoma, *J Immunother Cancer*, 2022; 10: e004839.
- 259) Lewis KD, Peris K, Sekulic A, et al: Final analysis of phase II results with cemiplimab in metastatic basal cell carcinoma after hedgehog pathway inhibitors, *Ann Oncol*, 2024; 35: 221-228.