

Vincenzo De Giorgi, Imma Savarese, Alessia Gori,
Antonietta D'Errico, Marta Grazzini, Federica Papi

Clinica Dermatologica, Università di Firenze

La gestione clinico-pratica del carcinoma basocellulare, dalla diagnosi al follow-up



Accedi al video-abstract:
<https://youtu.be/yvx-cKtrjLk>

Introduzione

Le neoplasie epiteliali maligne della cute, o *non-melanoma skin cancers* (NMSC), comprendenti il carcinoma a cellule basali (basal cell carcinoma, BCC) e il carcinoma a cellule spinose (*squamous cell carcinoma*, SCC), più comunemente conosciuti con il termine generico di “epiteliomi”, sono le forme più frequenti di neoplasie della cute. Approssimativamente i carcinomi basocellulari rappresentano ben l'80% dei NMSC¹. I dati epidemiologici relativi ai carcinomi basocellulari raccolti nei vari registri tumori sono spesso non accurati e tendono a sottostimare la reale incidenza di queste neoplasie cutanee, poiché l'iter diagnostico-terapeutico non prevede solitamente un trattamento in regime di ricovero ospedaliero e generalmente non sono causa di decesso per i pazienti affetti. In Italia la loro incidenza, che aumenta con l'età², è in progressivo aumento con 150 casi/100.000/anno³. Comunque, la prognosi del carcinoma basocellulare è ottima con un tasso di sopravvivenza del 100% a 5 anni⁴ e una bassissima probabilità di metastatizzare (0,0028-0,5%)⁵. Nonostante l'ottima prognosi e la bassa probabilità di metastatizzare, i carcinomi basocellulari possono impattare pesantemente sulla qualità di vita dei pazienti affetti, in quanto hanno invasività locale con talora importante distruzione dei tessuti contigui fino al coinvolgimento di cartilagine e tessuto osseo.

tamente un trattamento in regime di ricovero ospedaliero e generalmente non sono causa di decesso per i pazienti affetti. In Italia la loro incidenza, che aumenta con l'età², è in progressivo aumento con 150 casi/100.000/anno³. Comunque, la prognosi del carcinoma basocellulare è ottima con un tasso di sopravvivenza del 100% a 5 anni⁴ e una bassissima probabilità di metastatizzare (0,0028-0,5%)⁵. Nonostante l'ottima prognosi e la bassa probabilità di metastatizzare, i carcinomi basocellulari possono impattare pesantemente sulla qualità di vita dei pazienti affetti, in quanto hanno invasività locale con talora importante distruzione dei tessuti contigui fino al coinvolgimento di cartilagine e tessuto osseo.

Clinica

Il carcinoma basocellulare è il tumore cutaneo più frequente a invasività locale e interessa frequentemente il volto (in particolare aree periorbitarie, naso, regione malare e temporale) e il collo; a seguire il tronco e meno frequentemente gli arti. Non interessa, al contrario del carcinoma spinocellulare, mucose e superfici palmo plantari.

Le varianti cliniche principali del carcinoma basocellulare sono: pianocicatriziale, superficiale, ulcerosa, rilevata e sclerodermiforme⁶.

La *varietà pianocicatriziale* interessa più frequentemente il volto (soprattutto i 2/3 superiori), il cuoio capelluto e il tronco. Nella

fase iniziale si formano piccoli noduli del colore della cute normale, traslucidi, cerei e lisci, che costituiscono un bordo epiteliomatoso, noto come “orletto perlaceo”, che caratterizza questa variante clinica di BCC. Questi noduli si estendono centrifugamente delimitando un'area centrale atrofico-cicatrizziale piana, opaca, di colore biancastro o lievemente rosato, di consistenza aumentata, sulla quale spesso si rendono evidenti fini teleangectasie e segni di sofferenza epidermica (piccole erosioni, squamo-croste, desquamazione). L'evoluzione clinica è lenta per accrescimento orizzontale (estensione centrifuga) con possibile comparsa di ulcerazione⁷ (Fig. 1a).

La *varietà superficiale* coinvolge preferenzialmente il tronco e include due sottotipi: la variante eritematosa (*eritematoide*, termine ormai in disuso) e la variante pagetoide. La varietà eritematosa, o *eritematoide*, del carcinoma basocellulare superficiale si presenta come una chiazza eritematosa o eritemato-squamosa non infiltrata, a limiti netti, sormontata da una fine desquamazione e talora da piccole erosioni superficiali. In questo sottotipo manca il bordo “perlaceo” epiteliomatoso. La variante pagetoide si distingue per l'aspetto più infiltrato della periferia lesionale, che mostra un sottile bordo moniliforme. La presentazione aspecifica del BCC superficiale crea spesso problemi di diagnosi differenziale con patologie cutanee infiammatorie, come eczema e psoriasi. L'incidenza di questa varietà è in aumento in età giovane-adulta, in particolare nei soggetti che fanno uso di lettini solari, e nei pazienti HIV-positivi, nei quali si osservano spesso lesioni multifocali *ab initio*⁸ (Fig. 1b).

La *varietà rilevata*, che si distingue a sua volta in due sottotipi: il carcinoma basocellulare nodulare e quello vegetante.

Il BCC *nodulare*, che colpisce più frequentemente il volto, si presenta come un nodulo rilevato sulla cute, a superficie liscia e bozzoluta, di consistenza dura condroide (cartilaginea). Il colore del nodulo è variabile da quello della cute normale a un rosa acceso. La superficie, traslucida alla luce incidente, è talora sormontata da teleangectasie apprezzabili a occhio nudo. Il nodulo può mostrare aree di rammollimento nelle forme cosiddette pseudo-cistiche. L'evoluzione è

lenta e talora si può evidenziare nella parte centrale del BCC nodulare un'ulcerazione ricoperta da crosta (Fig. 1c).

Il BCC *vegetante* è meno frequente rispetto alla varietà nodulare di BCC rilevato. Si presenta clinicamente come una neof ormazione papillomatosa di colore variabile dal rosso al brunastro, a superficie generalmente erosa o ulcerata, che ricorda l'epitelioma squamocellulare senza averne la consistenza lignea (Fig. 1d).

La *varietà ulcerosa* può rappresentare l'evoluzione di tutte le forme infiltrate di BCC, ma in alcuni casi l'ulcerazione, ricoperta da una crosta nerastra, può essere presente *ab initio*. Il carcinoma basocellulare ulceroso *ab initio* (*ulcus rodens*) si manifesta con un'ulcera non dolente dal fondo rosso scuro, spesso deterso, e bordi tagliati a

picco. Il bordo lesionale può essere piano o rilevato con le caratteristiche formazioni micronodulari traslucide (perle epiteliomatose). **Queste forme, se non trattate, progrediscono in profondità, determinando anche un impegno dei tessuti sottocutanei. Nella forma più invasiva, nota come epitelioma terebrans, i tessuti molli sottocutanei sono estensivamente coinvolti, determinando una distruzione tissutale che può coinvolgere anche il tessuto osseo (Fig. 1e).**

La *varietà sclerodermiforme* (o morfeiforme) è la varietà meno frequente (2-3%). Clinicamente si manifesta come un'area cutanea ispessita di consistenza “papiracea” e di colore bianco avorio, i cui limiti sono mal definibili e si estendono al di là dei margini visibili della lesione. La superficie

FIGURA 1.

a) *Varietà clinica piano-cicatrizziale di BCC in corrispondenza della regione sopra-labiale di una donna di 76 anni. Si riconosce il caratteristico orletto perlaceo traslucido e l'area scleroatrofica centrale con squamo-croste.* b) *Varietà clinica eritematosa, o eritematoide, di BCC superficiale in corrispondenza della regione pettorale di un uomo di 36 anni. La lesione appare come una chiazza non infiltrata con una desquamazione superficiale, che può porre problemi di diagnosi differenziale con patologie cutanee infiammatorie (eczema, psoriasi).* c) *Varietà clinica nodulare di BCC da alcuni anni insorta a livello dell'ala del naso di un uomo di 81 anni. La consistenza condroide del nodulo, la superficie bozzoluta e la presenza di telangectasie arboriformi, evidenti a occhio nudo, rendono la diagnosi clinica agevole anche senza l'ausilio della valutazione dermoscópica.* d) *Varietà vegetante di BCC del canto interno dell'occhio di un uomo di 67 anni.* e) *Varietà ulcerosa di BCC della punta del naso di un uomo di 73 anni. La lesione era comparsa ab initio con un'ulcera a limiti netti.* f) *Varietà sclerodermiforme di BCC della punta del naso di un uomo di 62 anni. La lesione era recidivata a distanza di due anni dalla prima escissione.*



è liscia, lucida, spesso lievemente depressa rispetto alla cute sana perilesionale. In questa forma si apprezzano solo tardivamente perle epiteliomatose e/o ulcerazione. Colpisce generalmente i 2/3 superiori del volto; le sedi elettive sono la regione temporale e gli zigomi, ma anche il naso viene frequentemente interessato (Fig. 1f).

La non facile determinazione dei margini lesionali fa sì che l'escissione chirurgica di questa varietà clinica di BCC sia difficilmente radicale e rende ragione dell'alto numero di recidive locali. Perciò, soprattutto quando è localizzato in sedi "difficili" come l'area periculare e quella perinasale, si ricorre spesso alla chirurgia di Mohs⁵.

Tutte le varietà di BCC possono essere, parzialmente o totalmente, pigmentate, sebbene più frequentemente il pigmento sia presente nelle forme piano-cicatrizziale, nodulare e superficiale. La presenza del pigmento complica la diagnosi differenziale tra BCC e melanoma, anche se la valutazione demoscopica indirizza in questi casi verso la corretta diagnosi.

Altre varietà cliniche più rare comprendono il BCC cheratosico verruciforme (a superficie ipercheratosica a tipo corno cutaneo, scarsamente infiltrata), il BCC pseudocistico, il BCC sebaceo (nodulo traslucido di colore bianco-giallastro), il BCC lineare (il rapporto tra lunghezza e larghezza è almeno di 3:1)⁹, il BCC zosteriforme (con distribuzione lineare a spruzzo), il BCC crateriforme.

A causa del suo polimorfismo clinico, varie patologie cutanee, anche non neoplastiche, entrano in diagnosi differenziale con il carcinoma basocellulare. Da una parte quindi patologie neoplastiche maligne e benigne (melanoma, cheratosi seborroica, linfoma cutaneo a cellule B, emangioma, nevo dermico, dermatofibroma, epiteloma spinocellulare, cheratosi attinica, malattia di Bowen, cheratoacantoma, adenoma della guaina pilare, carcinoma microcistico annessiale, idrocistoma eccrino, poroma eccrino, porocarcinoma, tumore trichilemmale, trichilemmoma, neurinoma, pilomatrixoma) e dall'altra patologie non neoplastiche (granuloma teleangectasico, papula fibromatosa, iperplasia sebacea, mollusco contagioso, psoriasi, eczema).

Il carcinoma basocellulare mostra all'esame

dermoscopico un pattern caratterizzato da: aree e globuli grigio-blu, nidi ovoidali grigio-blu, peppering, strutture a forma di ruota di carro, aree a foglia d'acero, teleangectasie arboriformi, e ulcerazione^{10 11} (Fig. 2).

Globuli grigio-blu: globuli multipli, aggregati, da differenziare dai punti grigio-blu presenti nel melanoma, rispetto ai quali hanno dimensione maggiore.

Nidi ovoidali grigio-blu: aree ovoidali o di forma allungata, a limiti netti, spesso confluenti, di dimensioni superiori ai globuli¹⁰.

Peppering: strutture puntiformi granulari grigio-blu. Non è specifico del BCC, in quanto si può osservare anche nel melanoma in fase regressiva e nella cheratosi seborroica. Però, sia nel carcinoma basocellulare che nella cheratosi seborroica il peppering appare solitamente più evidente e più grossolano che nel melanoma.

Strutture a forma di ruota di carro (spoke-wheel pigmentation): proiezioni radiali ben delimitate di colore marrone, grigio o blu, collegate a un asse centrale, che ricordano la forma della ruota di un carro. Sono specifiche del basalioma.

Aree a foglia d'acero: aree marroni, grigio-marroni o grigio-nerastre che ricordano la forma di una foglia d'acero. Corrispondono a piccole isole di pigmento, che appaiono isolate solitamente alla periferia della lesione senza essere connesse a una rete di pigmento. Questi elementi dermoscopici si osservano esclusivamente nel carcinoma basocellulare.

Teleangectasie arboriformi: vasi che attraversano la neoplasia assumendo un aspetto ramificato caratteristico¹². Si osservano in tutte le varietà cliniche, ma sono più

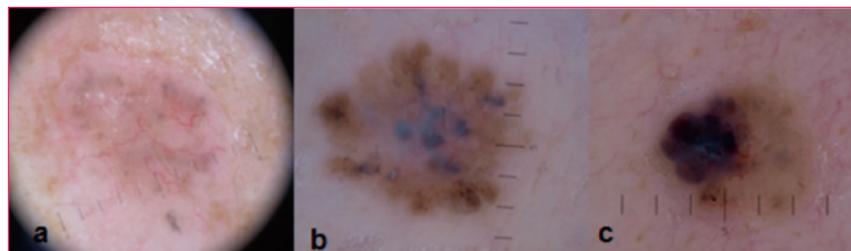
caratteristiche e prominenti nei carcinomi basocellulari nodulari e piano-cicatrizziali. La vascolarizzazione del carcinoma basocellulare, quando evidente, è dirimente per la diagnosi, ma talora può non essere facilmente evidenziabile, in particolare nelle forme molto pigmentate di BCC, in cui il pigmento grigio-blu oscura frequentemente gli aspetti vascolari¹³. Nei melanomi nodulari ipo-amelanotici, dove osserviamo spesso aspetti vascolari prominenti legati alla neoangiogenesi tumorale, la vascolarizzazione appare comunque meno grossolana che nel BCC. Nel basalioma le teleangectasie sono ben "a fuoco" e hanno solitamente una forma arborescente, mentre nel melanoma spesso i vasi appaiono meno "a fuoco" e hanno una forma differente che ricorda quella del filamento di una lampadina¹⁴.

Ulcerazione: assenza dell'epidermide, spesso associata alla presenza di un coagulo ematico. L'ulcerazione non è un criterio specifico del basalioma e si può osservare nei tumori cutanei di elevato spessore, tra cui il melanoma nelle sue fasi avanzate.

Comunque, solo in rari casi il carcinoma basocellulare crea problemi di diagnosi differenziale con il melanoma, prevalentemente nei basaliomi intensamente iperpigmentati, nei quali il pigmento nasconde il caratteristico pattern dermoscopico e copre le altamente diagnostiche teleangectasie arboriformi. In questi casi è importante esaminare la periferia della lesione, poiché la presenza di pigmento sotto forma di avanzi di reticolo, globuli, pseudopodi e strie farà propendere la diagnosi verso il melanoma, sebbene questi criteri dermoscopici possano talora essere confusi con le aree a foglia

FIGURA 2.

a) In questo BCC sono evidenti dermoscopicamente le tipiche teleangectasie, i globuli grigio-blu, che facilitano la diagnosi. Sono presenti anche delle pseudocisti cornee, che, sebbene tipiche della cheratosi seborroica, possono trovarsi anche in altre lesioni. b e c) In questi BCC pigmentati si riconoscono, nonostante la presenza di pigmento, le tipiche teleangectasie e i nidi ovoidali grigio-blu.



d'acero e le strutture a ruota di carro del BCC. Anche la presenza di ulcerazione può complicare la diagnosi demoscopica del carcinoma basocellulare, poiché gli unici criteri rilevabili all'interno della lesione sono le teleangectasie arboriformi.

Fattori di rischio

I fattori maggiormente condizionanti lo sviluppo di BCC sono la predisposizione genetica e l'esposizione alle radiazioni UV. La cute fotoesposta, in particolare della regione testa-collo, rappresenta la sede maggiormente colpita¹⁵. L'eccessiva esposizione solare, l'avanzare dell'età, il sesso maschile, il fototipo I e II, l'immunosoppressione e l'esposizione all'arsenico sono i fattori di rischio sicuramente associati alla comparsa di BCC. Mutazioni a carico dei geni coinvolti nella via di traduzione del segnale di Hedgehog, presenti sul cromosoma 9, sono state osservate nella maggior parte dei BCC¹⁶. Esistono inoltre alcune sindromi genetiche che predispongono alla comparsa di BCC multipli: la sindrome di Gorlin-Goltz è una di queste.

Si tratta di una malattia a trasmissione autosomica dominante (AD), legata a una mutazione del gene *patched* (PTCH) sul cromosoma 9¹⁷, che determina la comparsa di anomalie dello sviluppo, quali ipertelorismo, bozze frontali prominenti e mandibola allargata.

Nell'individuo adulto, oltre a un precoce sviluppo di BCC multipli, si possono evidenziare depressioni palmo-plantari (*pits*), cisti mandibolari (cheratocisti odontogene), calcificazioni ectopiche della falce cerebrale, alterazioni ossee (scoliosi, spina bifida, alterazioni vertebrali e del IV metacarpo)¹⁸.

Fattori prognostici

I parametri clinici associati a una prognosi peggiore dei BCC sono: sede anatomica, dimensione del tumore, stato dei margini, la varietà istologica, eventuali stati di immunodepressione del paziente¹⁹ (Tab. I).

In particolar modo la sede anatomica riveste un ruolo di estrema importanza nella determinazione del rischio di recidive: per questo sono state suddivise aree ad alto (H), medio (M) e basso (L) rischio di recidiva (Fig. 3).

TABELLA I.

Fattori che influenzano la prognosi dei BCC.

Dimensioni del tumore (lesioni > 2 cm sono a più alto rischio)
Sede anatomica (palpebre, sopracciglio, area periorbitale, naso, labbra, mandibola, mento, padiglione auricolare, genitali, mani e piedi)
Definizione clinica dei margini (margini mal definiti aumentano il rischio di recidive)
Sottotipo istologico
Coinvolgimento perineurale e/o perivascularare
Fallimenti terapeutici: BCC recidivanti
Immunosoppressione

Le aree anatomiche a peggior prognosi in termini di recidiva locale e di metastasi a distanza sono rappresentate dalla regione testa-collo, in particolare l'area centrale del volto (canto interno occhio, solco naso-genieno ...), dalla regione auricolare e dai genitali. I tumori che si sviluppano in queste sedi presentano infatti un maggior rischio di diffusione metastatica.

Esiste inoltre una correlazione di tipo diretto tra le dimensioni della neoplasia primitiva e il rischio di recidiva (cut-off dimensionale: 2 cm).

Anche alcuni aspetti istopatologici sono associati a una prognosi peggiore oltre a rappresentare un fattore predittivo di recidiva locale. Gli istotipi di BCC associati a prognosi peggiore sono lo sclerodermiforme e il micronodulare²⁰. Il carcinoma baso-squamoso mostra aspetti intermedi tra lo SCC e il BCC, ma ha un comportamento biologico assimilabile a quello dei carcinomi a cellule squamose avendo un potenziale metastatico, a differenza di quanto non accada per i BCC. Il coinvolgimento perineurale, molto meno frequente nei BCC rispetto al carcinoma spinocellulare, è associato a un maggior rischio di recidiva locale e a un maggior rischio di metastasi a distanza.

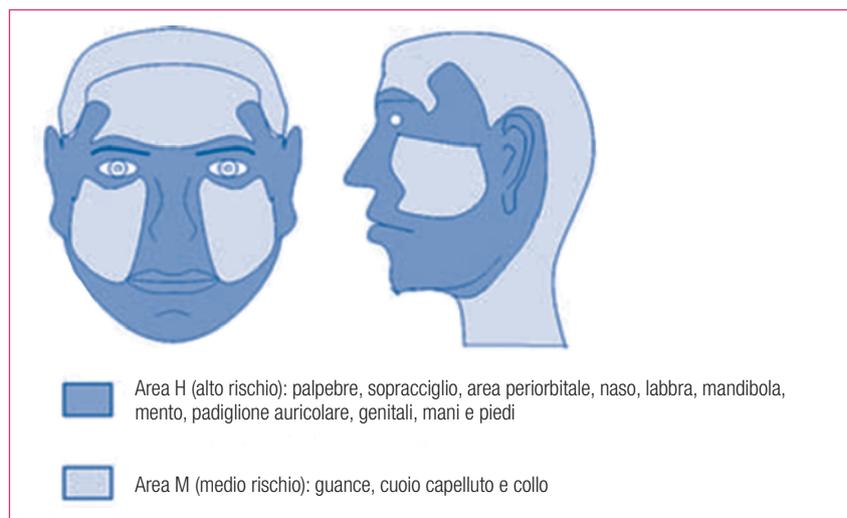
Diagnosi

In presenza di un paziente con una lesione sospetta, l'iter diagnostico inizia con l'anamnesi e l'esame obiettivo. Nel sospetto di un BCC si dovrà controllare attentamente tutta la superficie cutanea per escludere la presenza di altre concomitanti lesioni precancerose (tipiche delle aree fotoesposte). Nella maggior parte dei casi la diagnosi si basa sulla clinica; la dermatoscopia può risultare comunque dirimente in molti casi²¹.

La biopsia e l'esame istopatologico sono indicati in tutti i casi. Nei casi dubbi e nelle lesioni di grandi dimensioni può

FIGURA 3.

Area H e M sono le sedi anatomiche a maggiore rischio di recidiva dei BCC. L'area L (basso rischio) non è stata raffigurata e corrisponde a tronco e arti.



essere opportuno effettuare una prima biopsia incisionale prima del trattamento.

In genere non sono previsti esami strumentali, tranne nei casi in cui si sospetti un coinvolgimento osseo e/o un'invasione di strutture nervose o ghiandolari.

Approccio multidisciplinare e corretto iter dei carcinomi cutanei

Dato il continuo incremento di incidenza dei tumori della pelle nella popolazione generale è necessario un maggior coinvolgimento del medico di medicina generale nella gestione delle neoplasie cutanee dei propri assistiti.

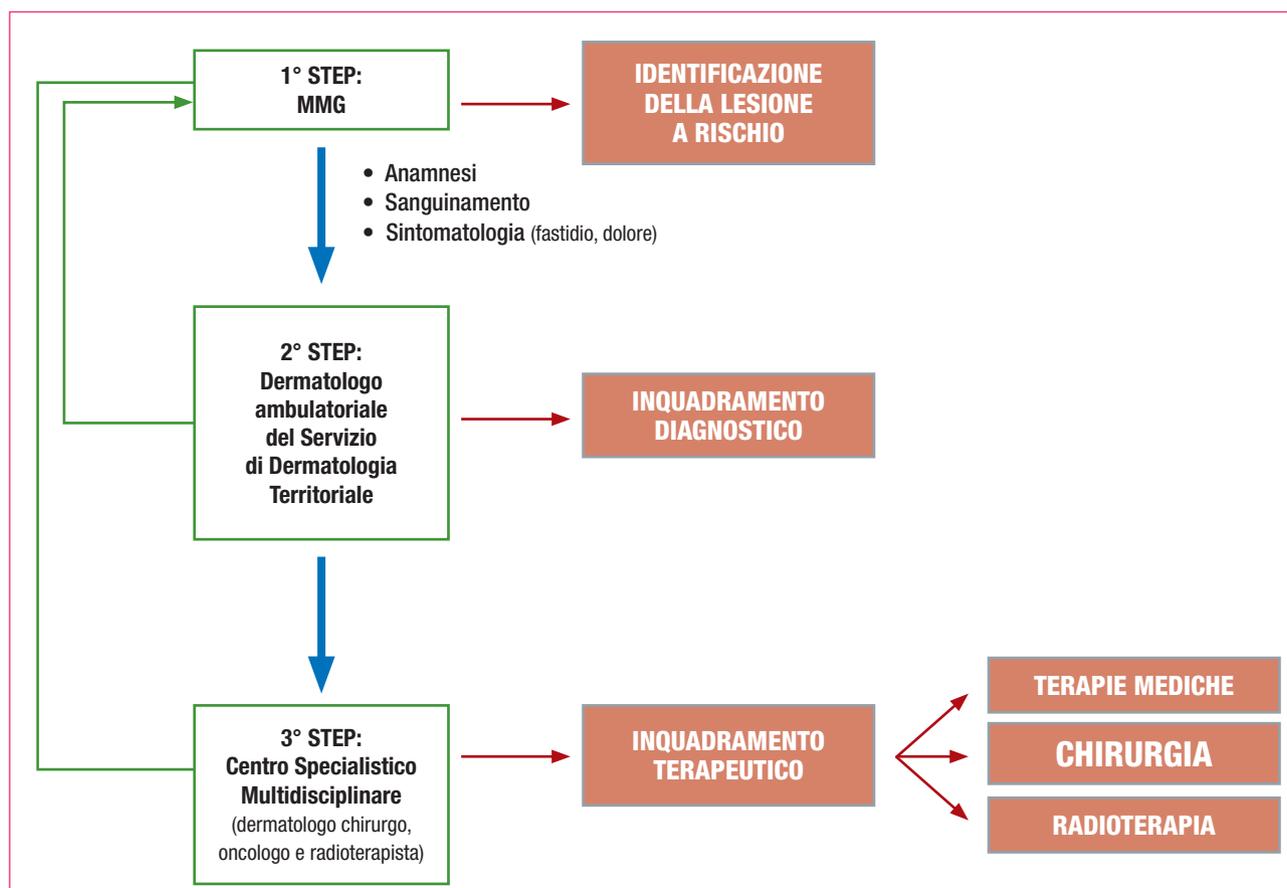
In questa ottica, si rende necessario coinvolgere il medico di medicina generale in un approccio multidisciplinare insieme al dermatologo per individuare le categorie e i soggetti a rischio, da un lato ottimizzan-

do di conseguenza l'attività professionale medica in modo tale da attuare mirati e specifici comportamenti finalizzati alla prevenzione e alla sensibilizzazione dei tumori cutanei nella popolazione generale, dall'altro migliorando la diagnosi precoce, la gestione e il trattamento di questi tumori. Il primo step di questo approccio multidisciplinare è proprio rappresentato dal medico di medicina generale nel cosiddetto "screening di primo livello". La selezione dei pazienti da parte dei medici di base è ben più difficile per quanto riguarda le neoplasie cutanee non melanocitarie rispetto a quelle melanocitarie. Infatti per le lesioni non melanocitarie il medico di medicina generale non ha a disposizione gli algoritmi clinici, quali la regola mnemonica dell'"ABCDE" e il segno dell'"ugly duckling", che tanto hanno fatto nella diagnosi precoce del melanoma e che spesso guidano il medico di

base a richiedere una visita specialistica nelle lesioni melanocitarie. Le lesioni non melanocitarie, e in particolare gli epitelio-mi basocellulari, sono spesso lesioni non pigmentate o solo parzialmente pigmentate, di colore appena più roseo della cute sana circostante. Anche le forme nodulari, soprattutto a livello del volto, possono frequentemente mimare lesioni benigne, quali i nevi dermici di Miescher e di Unna, mentre le forme sclerodermiformi, seppur rare, possono essere scambiate per esiti cicatriziali. Spesso soltanto l'anamnesi e la riferita comparsa di sanguinamento da parte del paziente possono indirizzare il medico di medicina generale verso la corretta diagnosi e spingerlo a richiedere una visita specialistica per neoplasie dall'aspetto clinico piuttosto 'tranquillo' (Fig. 4). D'altronde, anche l'anamnesi nei carcinomi basocellulari può essere fuorviante, poiché si tratta

FIGURA 4.

Illustrazione dei livelli della gestione dei tumori cutanei dal medico di medicina generale (MMG) al Centro specialistico.



generalmente di lesioni comparse da anni e a crescita piuttosto lenta. **Il secondo step è rappresentato dal dermatologo ambulatoriale nell'ambito del Servizio di dermatologia territoriale, a cui è affidato il compito del corretto inquadramento diagnostico (Fig. 4).** Questo step è altrettanto importante per l'inquadramento della neof ormazione come melanocitaria e non melanocitaria. Anche tra le non melanocitarie, il dermatologo territoriale dovrebbe identificare la lesione in modo più dettagliato possibile, in modo che l'iter terapeutico sia adeguato alla diagnosi. Infatti, un epiteloma basocellulare avrà un grado di priorità nel trattamento minore rispetto a un sospetto carcinoma spinocellulare, avendo quest'ultimo un maggior rischio di progressione per via linfonodale. Al medico di base il paziente tornerà quindi con una diagnosi clinica e, nella maggior parte dei casi, un iter terapeutico già impostato dopo la visita specialistica. Infatti, solitamente i dermatologi del territorio fanno la richiesta di valutazione presso il centro specialistico di riferimento, dove il singolo paziente sarà esaminato con un approccio di tipo multidisciplinare, che vedrà coinvolti insieme dermatocirurghi, radioterapisti e oncologi, allo scopo di individuare ogni volta, caso per caso, il miglior iter terapeutico. **In altri casi, il dermatologo del territorio rimanda il paziente al proprio curante che, alla luce della diagnosi clinica, indirizza il paziente verso la valutazione presso il centro specialistico multidisciplinare di riferimento (percorso verde nella Figura 4). Il trattamento di prima scelta degli epitelomi, qualora possibile, è sempre chirurgico e la scelta alternativa (terapia topica, terapia medica o radioterapia) è affidata al 3° step, quello del centro specialistico, anche in considerazione delle caratteristiche dell'epiteloma (multifocalità, varietà clinica, ecc.) e delle condizioni generali del paziente, delle sue comorbidità e delle terapie farmacologiche in atto.**

Terapia

Sono disponibili diverse opzioni terapeutiche per i BCC: gli obiettivi da raggiungere sono la completa eradicazione del tumo-

re, un risultato estetico accettabile e un minimo disagio per il paziente.

La percentuale di successo della terapia dipende fortemente dai fattori prognostici definibili (Tab. I).

La presenza o l'assenza di fattori prognostici consente al clinico di classificare i BCC a basso e ad alto rischio di recidiva dopo il trattamento. Questi fattori^{19 22} influenzano fortemente la scelta del trattamento da parte del medico; bisognerà inoltre tenere conto anche delle caratteristiche del paziente (età, comorbidità, farmaci) prima di effettuare l'opportuna scelta terapeutica (vedi algoritmi decisionali dei BCC). Sono due i principi sui cui si basano le terapie del BCC: l'asportazione del tumore con controllo di margini di escissione oppure la distruzione in situ del medesimo²³.

Courettage ed elettrobisturi

L'elettrocoagulazione-courettage è in genere riservata ai soggetti anziani per la rapidità dell'atto chirurgico o nei BCC multipli del tronco. Questa tecnica presenta un elevato tasso di recidiva rispetto alle altre tecniche ed è per questo indicata per trattare i BCC a basso rischio.

Escissione chirurgica con valutazione post-operatoria dei margini

L'escissione chirurgica rappresenta il gold-standard della terapia dei BCC con valutazione istopatologica post-operatoria dei margini, specie se di dimensioni medie o grandi. Per i tumori a basso rischio e clinicamente ben circoscritti si dovrebbe ottenere un'escissione completa con almeno 4 mm di margini liberi, garantendo la guarigione nel 95%²⁴⁻²⁶. Per i BCC ad alto rischio, con diametro clinico maggiore di 2 cm, i margini operatori dovrebbero arrivare a 6 mm di tessuto sano peritumorale e a 10 mm se sono localizzati agli arti o al tronco. Inoltre sono previsti gli stessi margini (da 6 a 10 mm a seconda della localizzazione) anche in caso di re-intervento su un tumore che abbia presentato margini positivi alla prima asportazione. Dopo l'exeresi, gli approcci ricostruttivi adeguati possono essere la sutura diretta, l'innesto

cutaneo semplice o composto, lembi locali o loco-regionali o lembi microchirurgici. Se si ricorre all'allestimento di lembi con rimodellamento dei tessuti circostanti è necessaria una valutazione intraoperatoria dei margini.

Chirurgia di Mohs

Quando è impossibile individuare i margini della lesione si ricorre alla chirurgia micrografica secondo Mohs. Questa tecnica comporta un'escissione in anestesia locale con reperimento topografico dei limiti della lesione, congelamento del tessuto ed esame anatomopatologico immediato²⁷. L'esame estemporaneo e la tecnica di Mohs sono particolarmente indicati per i BCC recidivanti, in caso di BCC sclerodermiformi o anche nelle forme estese, quando si deve limitare la resezione allo stretto necessario. **Con questa tecnica si ottiene una migliore garanzia di radicalità nei casi "difficili": gli svantaggi sono i costi elevati e il notevole impiego di tempo sia del chirurgo sia del patologo.** In Italia la chirurgia di Mohs è poco diffusa, in quanto è praticabile solo nei pochi centri che possono avvalersi di un chirurgo e di un anatomopatologo specializzati nella tecnica.

Radioterapia

Nei BCC la radioterapia può garantire buoni risultati di cura ed è da considerarsi la terapia di prima scelta nelle neoplasie ad alto rischio che non possono essere rimosse chirurgicamente²⁸. In genere è riservata ai pazienti di età superiore ai 60 anni, a causa delle sequele a lungo termine (assottigliamento della pelle, atrofia cutanea, depigmentazione, comparsa di teleangectasie), e rappresenta una valida alternativa terapeutica anche nei BCC recidivati dopo chirurgia, nelle lesioni multiple, o di elevata dimensione, o nei pazienti che rifiutano l'atto chirurgico. Le regioni a basso rischio del tronco e degli arti non sono solitamente trattate con la radioterapia. Le sedi genitali, mani e piedi rappresentano un criterio di esclusione. La RT è inoltre controindicata nelle condizioni genetiche che predispongono a tumori cutanei (es. Sindrome di Gorlin-Goltz, Xeroderma pigmentoso) e nei pazienti che presentano patologie autoim-

munitarie del tessuto connettivo (ad es. Lupus eritematoso, sclerodermia).

In caso di tumore cutaneo recidivato dopo trattamento radiante, non è possibile ricorrere a un secondo ciclo di radiazioni e il tumore deve essere trattato per via chirurgica.

Terapia topica

In genere la terapia locale dovrebbe essere riservata a quei pazienti che presentano lesioni a basso rischio; può rappresentare un'alternativa terapeutica anche nei casi in cui la chirurgia e la RT siano controindicate e/o non praticabili.

Crioterapia

La crioterapia è una tecnica di facile esecuzione e non richiede anestesia locale, è particolarmente indicata per trattare piccole lesioni, specialmente i BCC localizzati al naso, o nei soggetti anziani non cooperanti.

Chemioterapia locale (5-fluorouracile)

L'applicazione topica di 5-fluorouracile è riservata ai BCC superficiali multipli. Il 5-fluorouracile non è indicato nelle forme nodulari o infiltranti di BCC per la mancata capacità di penetrazione in profondità nei tessuti.

Immunosoppressori (Imiquimod 5%)

L'imiquimod è farmaco immunomodulatore, approvato dalla *Food and Drug Administration* (FDA) nel 2004 per il trattamento dei BCC superficiale del volto, del collo, del tronco e delle estremità; prevede 5 applicazioni a settimana per un totale di 6 settimane. La molecola stimola la produzione di citochine infiammatorie, quali l'INF- α , il TNF- α , l'IL-1, 6 e 8, inducendo l'attivazione di una risposta immunitaria innata e acquisita (cellule *Natural Killer*, macrofagi e linfociti B) contro le cellule tumorali.

Terapia fotodinamica (PDT)

La terapia fotodinamica è impiegata nella terapia dei BCC superficiali e nei BCC nodulari, riuscendo a ottenere buoni risultati terapeutici ed eccellenti risultati estetici²⁹. La tecnica consiste nell'applicazione di sostanze foto-sensibilizzanti, l'acido

amino-levulinico (ALA) o il suo estere l'acido metil-amino-levulinico (MAL), sulla cute lesionale seguita da un'irradiazione con una sorgente luminosa. Le molecole del farmaco sono assorbite selettivamente dalle cellule tumorali e trasformate in protoporfirina IX, rendendo sensibili le cellule neoplastiche all'irradiazione della cute e inducendone la necrosi tramite la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS).

Laser a CO2

La vaporizzazione superficiale e controllata dei tessuti comporta un discutibile vantaggio cosmetico rispetto all'exeresi chirurgica. Il laser CO2 può essere utilizzato nei BCC superficiali del tronco o degli arti superiori e nelle nevomatosi basocellulari con lesioni multiple, previo esame istologico confirmatorio.

Terapia nei BCC metastatici o localmente avanzati

Il BCC è in genere un tumore indolente, ma in alcuni casi può progredire fino a un punto in cui risultino inadeguate tutte le terapie sopra descritte.

Nelle forme di BCC localmente avanzato l'espansione per continuità e contiguità può comportare una notevole distruzione dei tessuti sottostanti tali da rendere necessario un approccio multidisciplinare con interventi demolitivi (amputazione di intere regioni facciali e/o di arti) che spesso sono rifiutati dallo stesso paziente (Fig. 5).

Il BCC metastatizza molto raramente (0,0028-0,5%)⁵, la diffusione può avvenire per via linfatica o ematica e le sedi principali di metastatizzazione sono il polmone, l'osso e i linfonodi. La latenza di insorgenza delle metastasi è di circa 9 anni (Fig. 6).

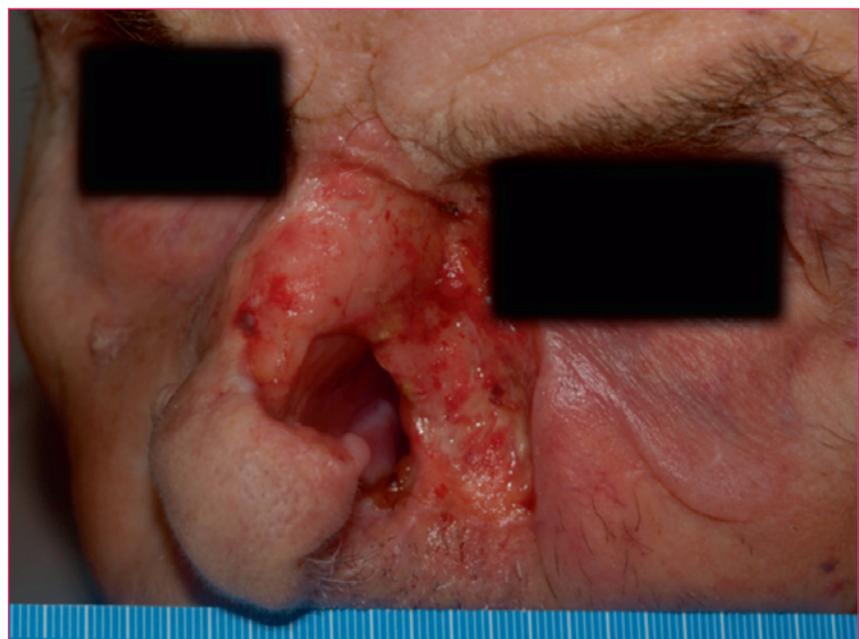
La terapia sistemica, a base di una combinazione di chemioterapici (cisplatino, vinblastina, doxorubicina, paclitaxel), è risultata spesso inefficace nel trattare forme di BCC metastatiche.

La necessità di trattamenti efficaci in questi pazienti, in contemporanea alle nuove scoperte riguardo le basi molecolari del tumore basocellulare, hanno condotto allo sviluppo di molecole target come gli "inibitori di Hedgehog".

Il razionale per l'uso di questi nuovi farmaci è inibire le vie di trasduzione del segnale di Hedgehog, attive in modo anomalo nei BCC, in seguito a mutazio-

FIGURA 5.

Uomo di 92 anni con BCC del naso localmente avanzato, con distruzione della cartilagine e delle ossa del maxillo-facciale.



ne delle principali proteine del segnale di Hedgehog. Gli "inibitori di Hedgehog" possono essere una valida opzione terapeutica nelle forme di BCC localmente avanzato o metastatico.

Ciclo di Hegehog

Il gene Hedgehog (Hh) è stato identificato sulla *Drosophila melanogaster*. Quando le proteine di segnalazione Hh non sono attive, il moscerino embrione non si sviluppa correttamente e prende una forma simile a un riccio (hedgehog), da cui deriva il nome. Durante l'embriogenesi, la via di segnalazione Hedgehog risulta attivata, svolgendo importanti funzioni coinvolte nei processi di crescita e differenziazione tissutale. Nell'adulto, la via di segnalazione Hedgehog è meno comunemente attivata e le proteine di segnale hanno un ruolo secondario. Si ritiene che la via di segnale Hedgehog svolga un ruolo nella regolazione della funzione delle cellule staminali adulte, specialmente nel mantenimento e nella rigenerazione dei tessuti. Inoltre, il segnale Hh è necessario per le cellule del follicolo pilifero per passare dalla fase G0 (fase di riposo) alla fase di crescita. Nei mammiferi sono presenti tre geni Hh: *Sonic Hedgehog* (SHH), *Indian Hedgehog* (IHH) e *Desert Hedgehog* (DHH). Questi geni codificano per una proteina secreta; la più studiata è Sonic Hedgehog. Normalmente, il ligando di Sonic Hedgehog non è presente, e quando non è presente nel tessuto la via di segnalazione non è attiva (Fig. 7).

Nello stato di riposo, il recettore *Patched* (PTCH) impedisce l'attivazione della via di segnalazione di Hedgehog inibendo la proteina *Smoothened* (SMO). Quando *Sonic* (ligando) è presente, si lega al recettore PTCH sulla superficie cellulare e fa sì che il recettore PTCH si sposti all'interno della cellula e subisca degradazione. Questo comporta una mancata inibizione della proteina SMO, che si trova all'interno della cellula. Quando PTCH è degradato, SMO si muove verso la superficie esterna della cellula e attiva la via di segnalazione Hedgehog, che porta alla trascrizione dei geni Hedgehog responsabili di proliferazione cellulare, differenziazione e mantenimento dei tessuti, tramite la famiglia dei fattori di trascrizione Gli.

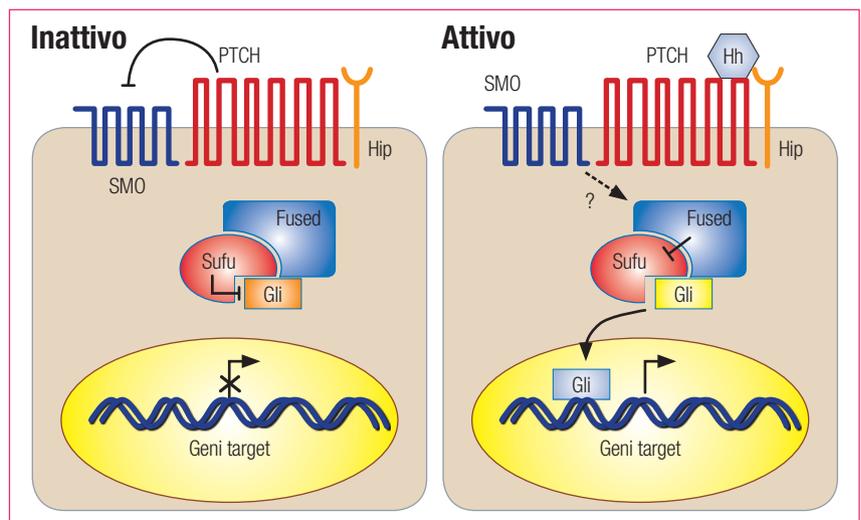
FIGURA 6.

Uomo di 52 anni affetto da sindrome depressiva, con BCC localmente avanzato del dorso, con diffusione per contiguità fino ai processi spinosi della colonna vertebrale lombare e metastasi polmonari.



FIGURA 7.

Hedgehog signalling pathway. "Inactive" (inattivo): PTCH inibisce fisiologicamente SMO, a sua volta SMO non può inibire le proteine Sufu (suppressor of fused) e Fused, inibitori citoplasmatici del fattore di trascrizione Gli, i quali esercitando un controllo negativo su Gli, impediscono la trascrizione dei geni coinvolti nella proliferazione, sopravvivenza e differenziazione cellulare. "Active" (attivo): quando il segnale viene attivato, in seguito al ligando (Hh), PTCH non inibisce SMO, quest'ultimo migra nel citoplasma e inibisce gli inibitori del fattore di trascrizione Gli. Gli non avendo più l'inibizione migra al nucleo e attiva i geni del segnale di Hedgehog (da Magliano MP, Hebrok M. Hedgehog signalling in cancer formation and maintenance. *Nature Reviews Cancer* 2003;3:903-11, mod.).



Il recettore Patched (PTCH) agisce da “gate-keeper”, ovvero da soppressore tumorale inibendo la progressione del ciclo cellulare nella fase G1-S, così come nella fase G2-M. Quando è mutato, si ha rapida progressione del tumore.

Mutazioni a carico dei geni codificanti le proteine della via di segnalazione Hedgehog, tali da indurre una riattivazione inappropriata delle stesse, favoriscono lo sviluppo di molte neoplasie, tra cui il BCC e il medulloblastoma³⁰.

Nei BCC, più del 90% dei tumori presentano mutazioni che inattivano Patched (perdita di funzione del gatekeeper, in modo che la via di segnalazione Hedgehog possa essere attivata) o attivano SMO, innescando la via di segnalazione Hedgehog in modo improprio³¹.

Nei pazienti con sindrome di Gorlin-Goltz il gene PTCH1 è mutato, eliminando PTCH come gate-keeper che normalmente inibisce SMO: ne deriva per questi pazienti un elevato rischio di sviluppare carcinomi a cellule basali.

Il vismodegib, il primo inibitore della sintesi della proteina SMO, impedisce l'attivazione della via di segnalazione di Hedgehog. È stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA, USA) e dall'European Medicines Agency (EMA, Europa) in seguito allo studio di fase II ERIVANCE BCC per i pazienti con carcinoma basocellulare localmente avanzato e metastatico.

L'ERIVANCE è uno studio multicentrico, internazionale, di fase II, condotto in pazienti con basalioma avanzato, non operabile, o metastatico, che ha evidenziato l'efficacia del vismodegib, al dosaggio orale di 150 mg/die (1 capsula), nell'indurre risposta terapeutica nel 60,3% dei pazienti con carcinoma a cellule basalioma avanzato (riduzione del tumore secondo la valutazione degli sperimentatori) e nel 48,5% dei pazienti con basalioma metastatico (riduzione del tumore secondo la valutazione degli sperimentatori). Nel 22,2% dei pazienti con basalioma avanzato, la risposta terapeutica è stata completa (riduzione del tumore secondo la valutazione dell'*Independent Review Facility* – IRF).

La durata mediana della risposta è stata di 7,6 mesi sia nel gruppo con tumore avanzato sia in quello con metastasi. Più del 30% dei pazienti è andato incontro a reazioni avverse di tutti i gradi definiti secondo i criteri terminologici standard utilizzati nei trial clinici NCI-CTCAE v3.0 fra cui: spasmi muscolari (74,6%), alopecia (65,9%), disgeusia (58,7%), perdita di peso (50,0%) e affaticamento (47,1%), nausea (34,8%) e diarrea (33,3%) e per lo più di grado moderato o lieve^{32 33}.

In Italia, l'AIFA ha autorizzato l'impiego del farmaco vismodegib nella terapia del carcinoma basocellulare in stadio localmente avanzato e metastatico, per il quale non si ritiene appropriato procedere con intervento chirurgico o con radio terapia³⁴. Il vismodegib (Erivedge®) deve essere prescritto solo da, o sotto la supervisione di, un medico specialista esperto nella gestione dell'indicazione approvata. Il farmaco è teratogeno, può causare morti embrio-fetali o gravi malformazioni congenite e non può essere utilizzato in gravidanza. Per questo motivo è stato sviluppato un Piano di Prevenzione della gravidanza (PPP) e sono richieste misure contraccettive efficaci durante e dopo il trattamento. Per le donne bisogna effettuare un test di gravidanza con cadenza mensile durante il trattamento e utilizzare un metodo contraccettivo altamente efficace e un metodo di barriera durante la terapia e fino a 24 mesi dopo l'assunzione dell'ultima dose. Il vismodegib può essere presente nello sperma, per cui i pazienti di sesso maschile devono sempre usare un preservativo (con spermicida, se possibile) durante la terapia e nei 2 mesi successivi all'assunzione dell'ultima dose. Per ulteriori informazioni sul PPP consultare il sito internet www.erivedge-ppp.net³⁵.

Le determinazioni AIFA G.U. n. 89 del 9/04/2015 e n. 145 del 25/06/2015 prevedono la possibilità di utilizzare vismodegib (Erivedge®) in regime di rimborsabilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale, previa identificazione di centro di riferimento, per il carcinoma basocellulare metastatico sintomatico e per il carcinoma

basocellulare in stadio localmente avanzato, per i quali non si ritiene appropriato procedere con un intervento chirurgico o con radioterapia.

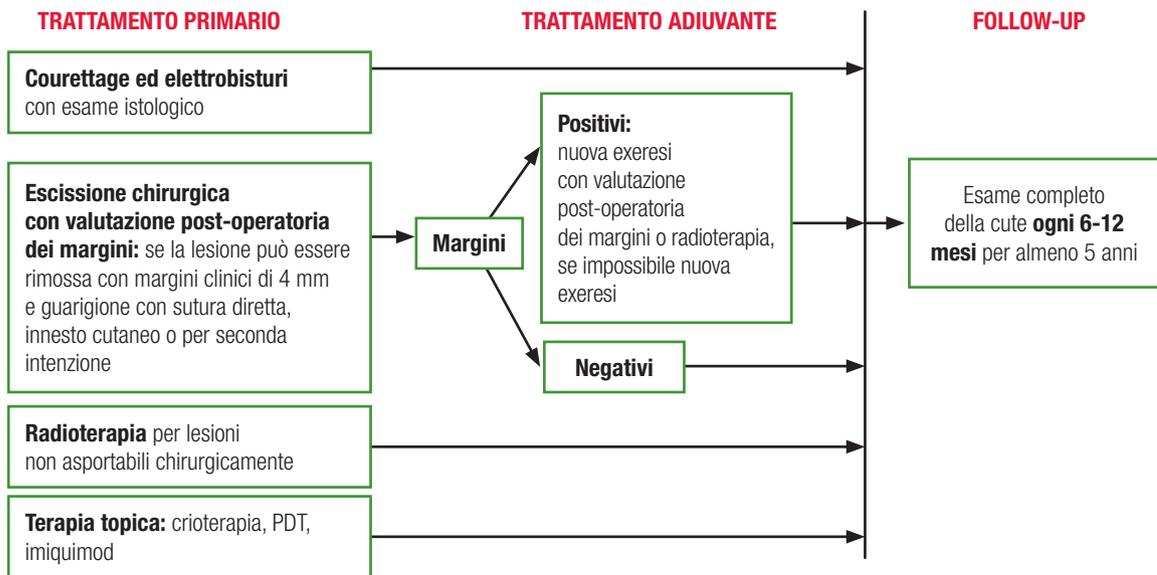
Recentemente, anche il secondo inibitore del pathway di Hedgehog, il Sonidegib, ha ottenuto l'autorizzazione da parte di FDA ed EMA per il trattamento di pazienti con BCC localmente avanzato sulla base dello studio registrativo BOLT³⁶.

Follow-up

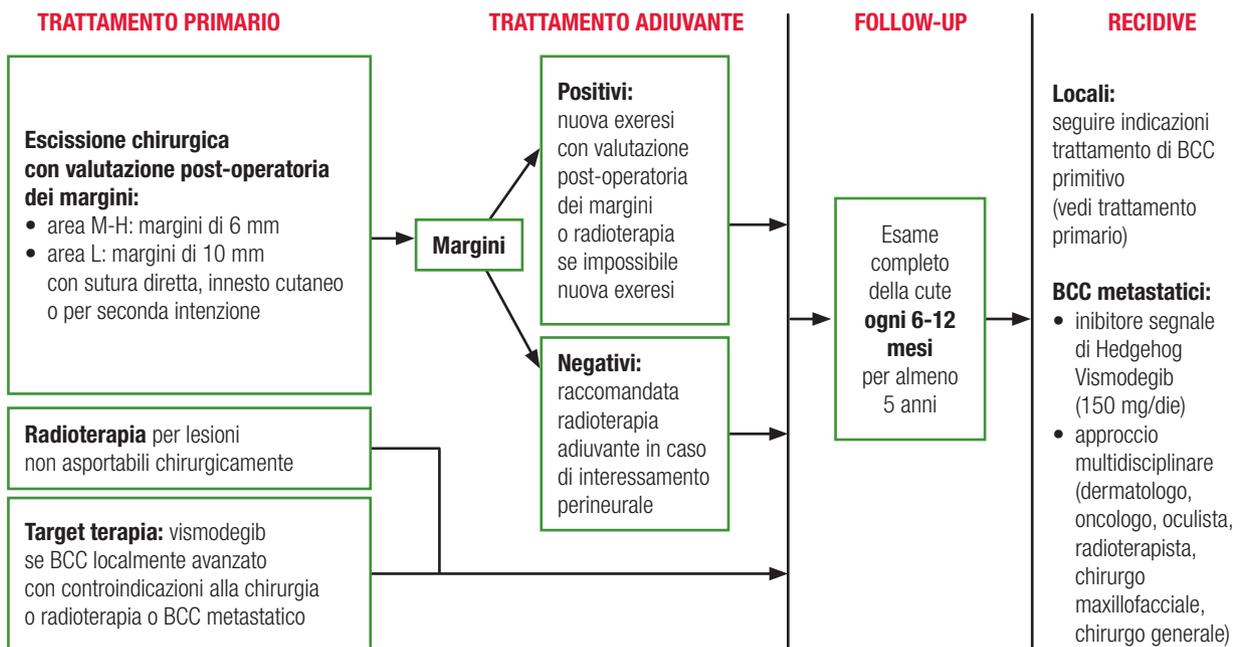
A seguito di un'asportazione di BCC è importante eseguire regolari controlli di follow-up, oltre a fornire adeguate istruzioni al paziente relative all'opportuna protezione solare e auto-esame della cute. Per i BCC sono previsti controlli semestrali o annuali per almeno 5 anni a causa delle possibili recidive tardive (in genere dopo 3 anni). **I pazienti che abbiano ricevuto una simile diagnosi hanno inoltre un rischio più elevato di presentare un secondo BCC (pari al 50% a 5 anni)**³⁷. In caso di recidive locali l'approccio terapeutico è sovrapponibile al trattamento di un BCC primitivo (vedi *Algoritmi decisionali nel trattamento dei BCC*, pagina seguente). Esami strumentali (RX, Ecografie, TC, RM) vanno riservati di regola ai casi nei quali vi sia il sospetto clinico di infiltrazione locale (interessamento di strutture ossee, nervi, orbita e ghiandole parotidi, ecc.) o di metastasi a distanza. **Di fronte a un paziente che non presenti controindicazioni all'assunzione di una simile terapia sistemica (anamnesi positiva per altra neoplasia maligna nei 3 anni precedenti, concomitante chemioterapia come anti-blastici o antibiotici, insufficienza renale cronica in oligo-anuria), gli inibitori del segnale di Hedgehog possono rappresentare una valida opzione terapeutica. Soprattutto in questi casi diventa sempre più importante una gestione multidisciplinare del paziente, che vedrà coinvolti insieme dermatochirurghi, oncologi e radioterapisti, allo scopo di individuare e risolvere ogni volta, caso per caso, problematiche legate alla patologia.**

Algoritmi decisionali nel trattamento dei BCC

BCC a basso rischio



BCC ad alto rischio



Messaggi chiave

1. Il carcinoma basocellulare è il tumore cutaneo più frequente a invasività locale
2. I fattori di rischio maggiormente condizionanti sono la predisposizione genetica e le radiazioni UV, le aree anatomiche più colpite sono la testa e il collo
3. In presenza di una lesione sospetta la diagnosi si basa sulla clinica, la dermatoscopia in molti casi può risultare dirimente
4. L'incidenza dei tumori della pelle è in continuo aumento, pertanto è necessario un maggior coinvolgimento del medico di medicina generale. Un'accurata anamnesi e la comparsa di sanguinamento possono indirizzare verso una corretta diagnosi, rivolgendo il paziente a un approfondimento specialistico in un centro ad alta specializzazione da parte di un team multidisciplinare (chirurgo, dermatologo, oncologo, radioterapista)
5. L'approccio chirurgico è il gold standard affiancato di recente dalle "target therapies" indicate nei pazienti dove non si ritiene appropriato procedere alla chirurgia o radioterapia
6. A seguito dell'asportazione di BCC, il follow-up è molto importante considerando che il paziente ha un rischio più elevato di presentare un nuovo BCC pari al 50% in 5 anni rispetto alla popolazione generale

Bibliografia

- 1 Alam M, Ratner D. *Cutaneous squamous-cell carcinoma*. N Engl J Med 2001;344:975-83.
- 2 Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. *Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype*. Br J Dermatol 2002;147:41-7.
- 3 Buzzoni C. *AIRTUM Working Group. [Population ageing effect on number of cancer cases: Italian cancer registries data]*. Epidemiol Prev 2011;35:216-21.
- 4 Hollestein LM, de Vries E, Nijsten T. *Trends of cutaneous squamous cell carcinoma in the Netherlands: increased incidence rates, but stable relative survival and mortality 1989-2008*. Eur J Cancer 2012;48:2046-53.
- 5 Mohan SV, Chang LA. *advanced basal cell carcinoma: epidemiology and therapeutic innovations*. Curr Dermatol Rep 2014;3:40-5.
- 6 Firnhaber JM. *Diagnosis and treatment of basal cell and squamous cell carcinoma*. Am Fam Physician 2012;86:161-8.
- 7 Sexton M, Jones DB, Maloney ME. *Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. Study of a series of 1,039 consecutive neoplasms*. J Am Acad Dermatol 1990;23:1118-26.
- 8 Arits AH, Schlangen MH, Nelemans PJ, et al. *Trends in the incidence of basal cell carcinoma by histopathological subtype*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011;25:565-9.
- 9 Al-Niaimi F, Lyon CC. *Linear basal cell carcinoma: a distinct condition?* Clin Exp Dermatol 2011;36:231-4.
- 10 De Giorgi V, Aricò M, Lotti T. *Il melanoma: prevenzione, diagnosi, terapia*. Editoriale Fernando Forlini 2008.
- 11 Altamura D, Menzies SW, Argenziano G, et al. *Dermatoscopy of basal cell carcinoma: morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis*. J Am Acad Dermatol 2010;62:67-75.
- 12 Micantonio T, Gulia A, Altobelli E, et al. *Vascular patterns in basal cell carcinoma*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011;25:358-61.
- 13 Menzies SW, Westerhoff K, Rabinovitz H, et al. *Surface microscopy of pigmented basal cell carcinoma*. Arch Dermatol 2000;136:1012-6.
- 14 Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J, et al. *How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part II. Nonmelanocytic skin tumors*. J Am Acad Dermatol 2010;63:377-86.
- 15 Roenigk RK, Ratz JL, Bailin PL, et al. *Trends in the presentation and treatment of basal cell carcinomas*. J Dermatol Surg Oncol 1986;12:860-5.
- 16 Bale AE, Yu KP. *The hedgehog pathway and basal cell carcinomas*. Hum Mol Genet 2001;10:757-62.
- 17 Hahn H, Wicking C, Zaphiropoulos PG, et al. *Mutations of the human homolog of Drosophila patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome*. Cell 1996;85:841-51.
- 18 Pandeshwar P, Jayanthi K, Mahesh D. *Gorlin-goltz syndrome*. Case Rep Dent 2012;2012:247239.
- 19 Batra RS, Kelley LC. *A risk scale for predicting extensive subclinical spread of nonmelanoma skin cancer*. Dermatol Surg 2002;28:107-12.
- 20 Lindgren G, Lindblom B, Bratel AT, et al. *Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinomas on the eyelids and medial canthal area. I. Characteristics of the tumours and details of the procedure*. Acta Ophthalmol Scand 2000;78:425-9.
- 21 Felder S, Rabinovitz H, Oliviero M, et al. *Dermoscopic differentiation of a superficial basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in situ*. Dermatol Surg 2006;32:423-5.
- 22 Batra RS, Kelley LC. *A risk scale for predicting extensive subclinical spread of nonmelanoma skin cancer*. Dermatol Surg 2002;28:107-12.
- 23 National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Basal Cell Skin Cancer*. NCCN version 1.2015. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf. Accessed: July 29, 2015.
- 24 Telfer NR, Colver GB, Morton CA. *Guidelines for the management of basal cell carcinoma*. Br J Dermatol 2008;159:35-48.
- 25 Dandurand M, Petit T, Martel P, et al. *Management of basal cell carcinoma in adults clinical practice guidelines*. Eur J Dermatol 2006;16:394-401.
- 26 Kimyai-Asadi A, Goldberg LH, Peterson SR, et al. *Efficacy of narrow-margin excision of well-demarcated primary facial basal cell carcinomas*. J Am Acad Dermatol 2005;53:464-8.
- 27 Lawrence CM. *Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma*. Clin Exp Dermatol 1999;24:130-3.

- ²⁸ Finizio L, Vidali C, Calacione R, et al. *What is the current role of radiation therapy in the treatment of skin carcinomas?* Tumori 2002;88:48-52.
- ²⁹ Foley P. *Clinical efficacy of methyl aminolaevulinate photodynamic therapy in basal cell carcinoma and solar keratosis.* Australas J Dermatol 2005;46:S8-10; discussion S23-5.
- ³⁰ Wicking C, McGlinn E. *The role of hedgehog signalling in tumorigenesis.* Cancer Lett 2001;173:1-7.
- ³¹ Zhang H, Ping XL, Lee PK, et al. *Role of PTCH and p53 genes in early-onset basal cell carcinoma.* Am J Pathol 2001;158:381-5.
- ³² Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. *Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma.* N Engl J Med 2012;366:2171-9.
- ³³ Dessinioti C, Plaka M, Stratigos AJ. *Vismodegib for the treatment of basal cell carcinoma: results and implications of the ERIVANCE BCC trial.* Future Oncol 2014;10:927-36.
- ³⁴ Erivedge®. *Riassunto caratteristiche del Prodotto.*
- ³⁵ *Scheda tecnica prodotto e portale prevenzione gravidanza.* www.erivedge-ppp.net.
- ³⁶ 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;16:716-28.
- ³⁷ van Iersel CA, van de Velden HV, Kusters CD, et al. *Prognostic factors for a subsequent basal cell carcinoma: implications for follow-up.* Br J Dermatol 2005;153:1078-80.