



Associazione Italiana di Oncologia Medica

# Linee guida TUMORI CUTANEI NON MELANOMA Carcinoma basocellulare

**Edizione 2019**  
Aggiornata a ottobre 2019

In collaborazione con



Associazione Italiana  
Radioterapia e Oncologia clinica



Società Italiana di Anatomia Patologica  
e Citologia Diagnostica - Divisione Italiana  
della International Academy of Pathology



SOCIETÀ ITALIANA  
DI CHIRURGIA  
ONCOLOGICA  
ESSO AFFILIATED



Società Italiana di Dermatologia  
(SIDEmaST)



Società Italiana di  
Radiologia Medica  
e Interventistica



<b>Coordinatore</b>	Paola Queirolo	Divisione di Oncologia Medica del Melanoma, Sarcoma e Tumori Rari, IEO, Milano	
<b>Segretario</b>	Francesco Spagnolo	Oncologia Medica 2, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova	
<b>Estensori</b>	Franco Bassetto	Clinica Chirurgia Plastica Azienda Ospedaliera Università Padova	
	Paolo Bossi	Università degli Studi di Brescia	
	Michele Del Vecchio	Oncologia Medica, Fondazione IRCCS - INT, Milano	
	Claudio Clemente	SMEL 2 - Anatomia Patologica e Citodiagnostica, I.R.C.C.S. Policlinico San Donato, Milano	
	Vincenzo de Giorgi	Dermatologia, AOU Careggi, Firenze	
	Ketty Peris	Istituto di Dermatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma	
	Pietro Quaglino	Dermatologia, AOU Città della Salute e della Scienza, Università degli Studi di Torino, Torino	
	Alessia Reali	Radioterapia, AO S.Croce e Carle, Cuneo	
	Iris Zalaudek	Dermatologia, Dipartimento di Scienze Mediche Chirurgiche e della Salute, Università degli Studi di Trieste, Ospedale Maggiore di Trieste	
	Roberto Patuzzo	S.C. Chirurgia Generale indirizzo oncologico 4, Fondazione IRCCS - INT, Milano	
<b>Revisori</b>	Piergiacomo Calzavara-Pinton	SIDEMAST	Dipartimento di Dermatologia, ASST Spedali Civili of Brescia, Università di Brescia, Brescia
	Giuseppe Palmieri	IMI	Unità di Genetica dei Tumori, CNR, Sassari
	Ignazio Stanganelli	IMI	Skin Cancer Unit, Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST), IRCCS, Meldola
	Paolo Ascierto	AIOM	Istituto Nazionale Tumori "Fondazione Pascale", Napoli
	Stefano Pergolizzi	AIRO	Radioterapia, BIOMORF Department, Università of Messina
	Lisa Licitra	AIOM	Università di Milano, Dipartimento dei tumori testa e collo, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
	Daniela Russo	SIAPEC	Departmento di Scienze Biomediche Avanzate, Università "Federico II", Napoli
	Armando Santoro	AIOM	IRCCS Humanitas Research Hospital, Università Humanitas, Milano
	Elisabetta Pennacchioli	SICO	Divisione di Oncologia Medica del Melanoma, Sarcoma e Tumori Rari, IEO, Milano
	Maria Concetta Fargnoli	SIDEMAST	Dipartimento di Dermatologia, Università degli Studi dell'Aquila, L'Aquila
	Daniela Berritto	SIRM	Dipartimento di Radiologia, Università della Campania "L. Vanvitelli", Napoli

## Come leggere le raccomandazioni \*

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle evidenze a supporto e dalla forza della raccomandazione

La riga d'intestazione della tabella è **arancione**. La tabella sintetizza la votazione del panel per ciascun quesito clinico sviluppato e analizzato attraverso un formale processo GRADE.

Qualità Globale delle evidenze (1)	Raccomandazione (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
ALTA	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73)	Positiva forte

### (1) Qualità globale delle evidenze: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

La qualità globale delle evidenze viene guidata dall'outcome critico con valutazione di qualità più bassa e viene espressa come ALTA, MODERATA, BASSA, MOLTO BASSA.

### (2) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx <b>dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Positiva Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx <b>può</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)
Negativa Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx <b>non dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Negativa Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx <b>non deve</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

### (3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

Deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del P.I.C.O.\* del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo √.

\* La descrizione completa della metodologia applicata alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito [www.aiom.it](http://www.aiom.it).

GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Le informazioni complete relative al processo GRADE e le appendici con la strategia di ricerca e il flow della selezione dei lavori pertinenti sono riportate alla fine del documento.

## Indice

1. Introduzione .....	5
2. Fattori di rischio .....	5
3. Il carcinoma basocellulare: anatomia patologica.....	8
3.1 Quadro istopatologico (4,5).....	9
3.2 Varianti a bassa malignità (a crescita indolente) .....	9
3.4 Profilo immunohistochimico .....	10
3.5 Fattori istopatologici predittivi di una crescita aggressiva.....	11
3.6 Simulatori del CB .....	11
3.7 Genodermatosi.....	11
3.8 Sindrome del CB nevoide (NBCCS) o sindrome di Gorlin.....	11
4. Terapia chirurgica del carcinoma basocellulare primitivo e terapie alternative alla chirurgia .....	21
4.1 Follow-up clinico e/o dermatoscopico .....	21
4.2 Biopsia escissionale.....	21
4.3 Scelta dell' approccio terapeutico primario .....	21
4.4 Courettage e diatermocoagulazione .....	22
4.5 Crioterapia e laser CO2 .....	22
4.6 Escissione a margini macroscopicamente indenni .....	22
4.7 Chirurgia di Mohs e CCPDMA .....	22
4.8 Terapia topica .....	23
4.10 Approccio ricostruttivo.....	23
4.11 Elettrochemioterapia .....	24
5. Algoritmo di terapia per carcinoma basocellulare .....	25
6. Il ruolo della radioterapia .....	31
6.1 Indicazioni a radioterapia .....	31
6.2 Controindicazioni alla radioterapia.....	31
6.3 Risultati .....	31
6.4 Tecniche di irradiazione .....	31
6.5 Frazionamento .....	32
6.6 Sequele acute e tardive .....	32
7. Trattamento medico del carcinoma basocellulare (BCC) localmente avanzato e metastatico .....	44
7.1 Identificazione del carcinoma basocellulare localmente avanzato .....	44
7.2 Indicazione e tipologia di terapia medica.....	44
7.3 Risultati della terapia medica .....	45
7.4 Gestione effetti collaterali della terapia.....	46
7.5 Gestione multidisciplinare dei pazienti in trattamento medico .....	46

*Appendice 1: Tabelle GRADE evidence profile*

*Appendice 2: Flow di selezione degli studi*

## 1. Introduzione

Il carcinoma basocellulare è un tumore della pelle a malignità prevalentemente locale, raramente metastatizzante (0.05-0.1% dei casi); si sviluppa prevalentemente in persone di età superiore ai 40 anni, in genere in regioni del corpo cronicamente esposte al sole e, in particolare, sul volto. Il carcinoma basocellulare rappresenta il 15% di tutte le neoplasie e costituisce un grande problema di salute pubblica, essendo la neoplasia maligna più frequente, con 2.8 milioni di nuovi casi diagnosticati ogni anno negli Stati Uniti; in Italia l'incidenza è di circa 100 casi ogni 100.000 abitanti. La terapia elettiva del carcinoma basocellulare è costituita dall'escissione chirurgica radicale; in casi selezionati, come forme recidivate o inoperabili, può essere indicata la radioterapia. Nei casi di carcinoma basocellulare in stadio localmente avanzato per i quali non si ritiene appropriato procedere con un intervento chirurgico o radioterapia, e nelle forme metastatiche, è disponibile una terapia medica sistemica a bersaglio molecolare, il vismodegib. Attivo per via orale, il vismodegib è il capostipite di una nuova classe di farmaci antitumorali, il cui meccanismo d'azione comporta l'inibizione delle vie di trasduzione del segnale "Hedgehog".

## 2. Fattori di rischio

Il carcinoma basocellulare riconosce come principale fattore causale la radiazione solare e in particolare i raggi ultravioletti (UV).

Numerosi studi epidemiologici hanno evidenziato come l'incidenza di carcinoma basocellulare sia nettamente più bassa in popolazioni di pelle scura o che ricevono una bassa esposizione ai raggi UV. In un recente studio australiano, l'analisi comparata della incidenza di carcinomi cutanei tra l'Australia e regioni a bassa esposizione UV come la Scandinavia evidenziava come la percentuale di casi di epiteloma attribuibili alla radiazione UV fosse pressochè del 100%, mentre per quanto riguarda il melanoma tale percentuale fosse inferiore (63%) (Olsen et al., 2015).

Al contrario, tale neoplasia è più frequente in persone con cute a fenotipo chiaro, fototipi bassi, esposte cronicamente alle radiazioni UV. L'esposizione UV può essere in molti casi per motivi lavorativi in lavoratori esposti per motivi occupazionali in maniera intensa e continuativa (patologia occupazionale) (Diepgen et al., 2012).

La correlazione tra carcinoma basocellulare e UV è confermata dalla prevalente localizzazione in sedi corporee cronicamente esposte al sole quali la regione testa-collo e dall'aumento di incidenza della neoplasia con l'età. Tuttavia, dati epidemiologici evidenziano come la dose di UV ricevuta in età infantile e giovanile costituisca un importante fattore predittivo di rischio per il successivo sviluppo di carcinoma basocellulare (Corona R, et al. 2001). Tuttavia, dobbiamo considerare che per quanto la maggior parte dei basaliomi abbia lesioni molecolari sicuramente riferibili a UV, questo non è vero in tutti i casi in cui possiamo invece sospettare mutazioni da altra causa (Heitzer E, et al. 2007).

Oltre alla radiazione UV, una ristretta percentuale di carcinomi basocellulari può essere imputabile ad altri agenti causali quali in particolare immunosoppressione, e in minor misura esposizione a radiazioni ionizzanti o arsenico.

Il ruolo rilevante svolto dai raggi UV nello sviluppo della patologia rende importante lo sviluppo di strategie di prevenzione e di adeguata fotoprotezione e fotoesposizione.

Le misure da considerare in tale ambito sono: sensibilizzazione delle persone riguardo alla consapevolezza delle conseguenze di esposizione solare eccessiva, protezione dall'esposizione ai raggi UV diretta mediante utilizzo di vestiti adeguati e cappelli, ricerca delle aree di ombra e regolare e corretto uso delle creme di protezione solare.

Numerosi studi epidemiologici caso-controllo o di coorte hanno analizzato gli effetti conseguenti all'impiego di creme di protezione solare sullo sviluppo di neoplasie cutanee, con risultati tuttavia discordanti.

Nella review di Burnett et al del 2011, l'analisi dei dati della letteratura evidenziava come l'impiego di creme di protezione solare riducesse l'incidenza del carcinoma spinocellulare, non determina una significativa riduzione dei valori di vitamina D e non comporta conseguenze sfavorevoli per la salute dell'individuo (Burnett et al, 2011). L'impiego regolare e corretto delle creme di protezione solare si è anche

dimostrato efficace nel ridurre l'incidenza delle cheratosi attiniche noto marker di danno cronico foto-indotto (Farmer KC, et al. 1996)

In uno studio australiano (Olsen et al, 2015) viene anche calcolata la frazione di carcinomi cutanei che potrebbe essere prevenuta tramite una regolare applicazione di creme di protezione solare, ottenendo valori pari al 14% per il melanoma e 9,3% per il carcinoma spinocellulare, senza riportare tuttavia dati riguardo al carcinoma basocellulare.

La metanalisi di Lin. et al. (Ann Internal Med 2011) ha selezionato 11 studi randomizzati che esaminavano gli effetti di interventi di counseling sui comportamenti di esposizione solare, evidenziando come in effetti nelle giovani donne l'intervento formativo riduce l'esposizione UV e l'impiego di UV artificiali, mentre nei giovani adolescenti, il supporto di materiale per via informatica riduce l'esposizione UV nelle ore centrali della giornata e aumenta l'impiego di creme di protezione solare.

La stessa analisi individuava 35 studi osservazionali per lo più di discreta qualità che si focalizzavano sulla relazione tra esposizione solare e insorgenza di neoplasie cutanee, ma solo uno che evidenziava come l'impiego regolare di creme di protezione solare potesse ridurre l'insorgenza del carcinoma spinocellulare mentre non riscontrava significative differenze per quanto riguarda il carcinoma basocellulare.

L'unico studio randomizzato che si è proposto di valutare l'impatto delle creme di protezione solare sul rischio di sviluppare carcinomi cutanei sia basocellulare sia spinocellulare, è il cosiddetto trial Nambour dal nome della regione australiana dove è stato condotto.

Un totale di 1383 persone erano state assegnate a 4 differenti gruppi: applicazioni quotidiane di crema di protezione solare fattore 15 più supplementazione con betacarotene; crema di protezione più placebo in compresse; solo betacarotene o solo placebo. L'end-point era costituito dall'incidenza di carcinomi dopo 4,5 anni di follow-up. I risultati non riscontravano alcuna differenza né nell'incidenza né nel numero di carcinomi basocellulari nei vari gruppi, documentando solo una significativa riduzione del numero di carcinomi spinocellulari nel gruppo di pazienti che applicavano la crema di protezione solare (Green et al. 1999).

Tuttavia ad una analisi ad un follow-up maggiore (Pandeya et al. 2005), emergeva un trend verso un aumento del tempo tra lo sviluppo del primo carcinoma basocellulare ed il successivo, nel gruppo trattato con creme di protezione. A conferma tuttavia del ruolo degli UV nella tumorigenesi del carcinoma basocellulare, è stato dimostrato che l'uso frequente dei lettini solari moltiplica per 4 il rischio di basaliomi ed è il principale responsabile dei basaliomi in età < 40 anni (Karagas et al. 2014; Zhang et al. 2012).

Le difficoltà di condurre tali studi e ottenere risultati adeguati sono legate a molteplici aspetti quali il tempo necessario per valutare in maniera adeguata la possibilità di insorgenza di tali neoplasie, la presenza di potenziali fattori di confondimento, le difficoltà di misurare l'intensità della radiazione solare e di definire l'impiego delle creme di protezione solare. E' infatti stato dimostrato che l'uso comune di un prodotto solare offre protezione anche 10-15 volte inferiore all' SPF indicato in quanto la popolazione tende ad applicare quantità molto inferiori a quelle necessarie (in genere 35-40 gr per ogni applicazione) e a ridurre il numero delle applicazioni.

### Bibliografia

1. Burnett, M. E.; Wang, S. Q. Current Sunscreen Controversies: A Critical Review. Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 2011, 27, 58-67.
2. Corona R, Dogliotti E, D'Errico M, Sera F, Iavarone I, Baliva G et al. Risk factors for basal cell carcinoma in a Mediterranean population: role of recreational sun exposure early in life. Arch Dermatol 2001; 137(9):1162-1168.
3. Diepgen, T. L.; Fartasch, M.; Drexler, H.; Schmitt, J. Occupational Skin Cancer Induced by Ultraviolet Radiation and Its Prevention. Br J Dermatol 2012, 167 Suppl 2, 76-84.
4. Farmer, K. C.; Naylor, M. F. Sun Exposure, Sunscreens, and Skin Cancer Prevention: a Year-Round Concern. Ann Pharmacother 1996, 30, 662-673.
5. Green A, Williams G, Neale R, Hart V, Leslie D, Parsons P, Marks GC, Gaffney P, Battistutta D, Frost C, Lang C, Russell A. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. Lancet. 1999 Aug 28;354(9180):723-9.

6. Heitzer E, Lassacher A, Quehenberger F, Kerl H, Wolf P. UV fingerprints predominate in the PTCH mutation spectra of basal cell carcinomas independent of clinical phenotype. *J Invest Dermatol.* 2007 Dec;127(12):2872-81.
7. Karagas MR, Zens MS, Li Z, Stukel TA, Perry AE, Gilbert-Diamond D, Sayarath V, Stephenson RS, Barton D, Nelson HH, Spencer SK. Early-onset basal cell carcinoma and indoor tanning: a population-based study. *Pediatrics* 2014; jul 134 (1) e4-12.
8. Lin, J. S.; Eder, M.; Weinmann, S. Behavioral Counseling to Prevent Skin Cancer: a Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011, 154, 190-201.
9. Olsen, C. M.; Wilson, L. F.; Green, A. C.; Bain, C. J.; Fritschi, L.; Neale, R. E.; Whiteman, D. C. Cancers in Australia Attributable to Exposure to Solar Ultraviolet Radiation and Prevented by Regular Sunscreen Use. *Aust N Z. J Public Health* 2015, 39, 471-476.
10. Pandeya N, Purdie DM, Green A, Williams G. Repeated occurrence of basal cell carcinoma of the skin and multifailure survival analysis: follow-up data from the Nambour Skin Cancer Prevention Trial. *Am J Epidemiol.* 2005 Apr 15;161(8):748-54.
11. Zhang M, Qureshi AA, Geller AC, Frazier L, Hunter DJ, Han J. Use of tanning beds and incidence of skin cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30 (14): 1588-1593.

### 3. Il carcinoma basocellulare: anatomia patologica

Il carcinoma basocellulare (BCC) può presentare aspetti istopatologici molto diversi che identificano differenti varianti che vengono anche definite in base al tipo di crescita, all'architettura e al tipo di differenziazione. La variante nodulare o nodulo-cistica, quella superficiale, la variante adenoide, morfeiforme, infiltrativa, cheratosica e pigmentata sono le varianti più comuni. Wade et al.<sup>(1)</sup> descrissero 26 varianti (sottotipi) di BCC. Non è infrequente osservare combinazioni di queste varianti commiste o associate presenti nel 40% dei BCC. In base ai caratteri delle varianti sono state formulate diverse classificazioni (Tab.1)

Tab. 1: classificazione delle varianti di carcinoma basocellulare							
Sloan 1977	Sexton 1990	Ripley 1998	Weedon 2002	Rosai 2004	WHO 2006	Patterson 2006	Elder" 2015
Nodulare	Nodulare	Nodulare*	Nodulare	Nodulare	Nodulare	Nodulare	Nodulo-cistico
Superficiale	Superficiale	Superficiale	Superficiale	Superficiale	Superficiale	Superficiale	Superficiale
Infiltrativo	Infiltrativo	Infiltrativo^	Infiltrativo	Infiltrativo	Infiltrativo	Infiltrativo	Infiltrativo
Nodulare con margini infiltranti	Micronodulare		Micronodulare	Micronodulare	Micronodulare		Micronodulare
			Fibroepiteliale	Fibroepiteliale	Fibroepiteliale	Fibroepiteliale	Fibroepitelioma di Pinkus
			Basosquamoso	Basosquamoso (metatipico)	Basosquamoso	Basosquamoso (metatipico)	Basosquamoso (metatipico)
			Cheratosico	Cheratosico	Cheratosico	Cheratosico	Cheratosico
			Pigmentato	Pigmentato		Pigmentato	
			Infundibulo- cistico	Infundibulo- cistico	Differenziazione annessiale		
			Adenoide	Adenoide		Adenoide	Adenoide
			Cistico	Cistico			
	Sclerosante		Sclerosante	Sclerosante		Sclerosante	Morfeiforme
			Metatipico	A cellule chiare			
						Basosebaceo	Basosebaceo
	Misto	Misto	Misto				Misto

\* inclusa la variante micronodulare; ^ inclusa la variante sclerosante; "Lever,2015

Il tipo di crescita e l'architettura sono di particolare importanza nel definire il rischio di invasione locale con conseguente possibile recidiva identificando due gruppi di BCC a bassa e ad alta malignità (Tab 2).



Tab. 2: rischio di recidiva delle differenti varianti del carcinoma basocellulare\*

Tipo (variante) istologico	Rischio di recidiva (aggressività)
Nodulare	Basso rischio
Nodulocistica	Basso rischio
Adenoide	Basso rischio
Cheratosico	Basso rischio
Con differenziazione annessiale	Basso rischio
Superficiale (multicentrico)	Basso rischio
Pleomorfo	Basso rischio
A cellule chiare	Basso rischio
A cellule ad anello con castone	Basso rischio
Micronodulare	Alto rischio
Infiltrativo	Alto rischio
Morfeiforme	Alto rischio
Morfeiforme con invasione neurale	Alto rischio
Basosquamoso (metatipico)	Alto rischio

\*Da Mackiewicz-Wysocka M. et al. <sup>(2)</sup> modificata

Per la parte di informazioni cliniche necessarie per l'esecuzione dell'esame istologico e per la preparazione del campione, l'esame macroscopico e la campionatura è utile far riferimento alle linee guida del Royal College of Pathologists di Londra aggiornate nel maggio 2014<sup>(3)</sup>.

### 3.1 Quadro istopatologico (4,5)

Il BCC è caratterizzato da aggregati uniformi, talora multifocali, di cellule basaloidi (cellule epiteliali germinative indifferenziate pluripotenziali) che infiltrano il derma e/o il sottocute, frequentemente in connessione con l'epidermide. Le cellule alla periferia dei nidi neoplastici si dispongono in modo caratteristico "a palizzata" mentre nel centro dei nidi neoplastici la distribuzione e orientamento delle cellule è casuale. L'attività mitotica e cellule apoptotiche sono frequenti. Lo stroma è tipicamente mucinoso, lasso, e può essere presente un'intensa reazione desmoplastica con retrazione artefattuale e formazione di uno spazio otticamente vuoto all'interfaccia tra tumore e stroma. Le forme più aggressive tendono a perdere l'arrangiamento a palizzata con una crescita locale marcatamente infiltrativa (*ulcus rodens*). Il derma superficiale è sede di fenomeni elastolitici di degenerazione solare.

### 3.2 Varianti a bassa malignità (a crescita indolente)

- **BCC nodulo-cistico.** E' la variante più comune (60-80% dei casi) costituita da lobuli di cellule basaloidi con disposizione a palizzata ai margini, spesso associato stroma fibromixoido; aree cistiche con o senza mucina, aree adenoidi/pseudoghiandolari o neuroidi. La superficie cutanea può essere ulcerata. Le mitosi sono variabili. Talora possono essere presenti anche numerosi melanociti (differenziazione divergente) e pigmento melanico nello stroma. Il **BCC pigmentato** può comprendere tutte le varianti ma più frequentemente il BCC nodulare e superficiale.
- **BCC superficiale.** Caratterizzato da lobuli che si estendono superficialmente dallo strato basale

dell'epidermide nel derma superficiale con uno spessore inferiore a 1 mm. Sebbene possa sembrare multifocale si è dimostrato che spesso le isole neoplastiche sono interconnesse suggerendo un'origine unicentrica. La proliferazione basale può estendersi ai follicoli. Lo stroma presenta fibrosi, neovascolarizzazione e infiltrati linfoidi con aspetti lichenoidi. l'ulcerazione è infrequente.

- **BCC fibroepiteliale (fibroepitelioma di Pinkus)**. Si caratterizza per una rete irregolare di cordoni di cellule basaloidi che si estendono dall'epidermide e circondano aree di stroma fibrovascolare creando un aspetto fenestrato.

- **BCC cheratosico (pilare)** con cisti cornee, aggregati di cellule para-cheratosiche con citoplasmici eosinofili e talora differenziazione follicolare.

- **BCC adenoidale** con crescita reticolata e simil-ghiandolare con spazi che possono contenere materiale amorfo, granulare, simil-colloide o fibro-mixoide.

#### **Altre varianti di BCC:**

- BCC cheratosico/pilare
- BCC infundibolocistico
- BCC con differenziazione matricale
- BCC con differenziazione annessiale trichilemmale
- BCC con differenziazione sebacea
- BCC con differenziazione eccrina/apocrina
- BCC con differenziazione mioepiteliale
- BCC con differenziazione neuroendocrina
- BCC a cellule chiare
- BCC a cellule granulari
- BCC pleomorfo con cellule giganti o mostruose

### **3.3 Varianti ad alta malignità (a crescita aggressiva)**

- **BCC infiltrativo** caratterizzato da una proliferazione irregolare, scarsamente delimitata e con contorni sfrangiati che si estende ampiamente al derma reticolare e al sottocute associata a stroma fibroso. L'invasione perineurale è spesso presente.

- **BCC morfeiforme (sclerosante)**. Cordoni di cellule basaloidi di uno o due strati associati ad una componente stromale prevalente. Spesso è presente invasione perineurale. Il **BCC cheloideo** è una variante del CB morfeiforme.

- **BCC micronodulare** con caratteri morfologici simili al BCC nodulare ma i focolai neoplastici sono molto più piccoli (< 0,15 mm di diametro o con nidi con meno di 25 cellule) che infiltrano il derma reticolare e il sottocute. Lo stroma è mixoide o fibroso. Può essere presente invasione perineurale.

- **BCC basosquamoso (metatipico)** caratterizzato da una componente squamocellulare maligna associata. E' associato ad un rischio più elevato di invasione perineurale, vascolare e anche di metastasi.

### **3.4 Profilo immunoistochimico**

Il BCC è BerEP4, bcl2 e CD10, SOX9, p53 positivo; EMA negativo (se è presente positività questa è limitata alle aree cheratosiche o squamoidi). A differenza dell'epidermide normale nel BCC vi è una sovraespressione di desmogleina 2 e una minore espressione di desmogleina 3. Nelle forme più aggressive è espressa l'actina.

Per le **diagnosi differenziali** può essere utile:

- citocheratina a basso peso molecolare e S-100 in diagnosi differenziale (dd) con il melanoma
- BerEP4 in dd con il carcinoma spinocellulare
- CK20 in dd con tricoblastoma, tricoepitelioma o fibroepitelioma in quanto questi istotipi possono contenere sparse cellule di Merkel (CD20+) mentre nel BCC sono assenti o molto rare.
- recettori androgenici: focale espressione nel BCC e negativi nel tricoepitelioma desmoplastico.

### 3.5 Fattori istopatologici predittivi di una crescita aggressiva

- Infiltrazione in profondità (derma reticolare e sottocute)
- BCC di dimensioni superiori a 10 cm di diametro (BCC giganti)
- Recidive multiple
- Invasione peri-neurale e vascolare
- Margini di resezione < a 1 mm dal limite più vicino del tumore
- Bassa espressione di bcl-2

### 3.6 Simulatori del BCC

- Cheratosi attinica
- Proliferazioni basaloidi follicolocentriche
- Tricoepitelioma desmoplastico
- Carcinoma annessiale microcistico
- Carcinoma a cellule di Merkel

### 3.7 Genodermatosi

Numerose genodermatosi possono essere associate ad un elevato rischio di sviluppare un BCC tipo come alcune sindromi: Gorlin-Golz, Rasmussen, Rombo, Bazex-Christol-Dupre, l'albinismo, lo xeroderma pigmentoso, la malattia di Darier e la sindrome del BCC nevoide (BCNS) quest'ultima caratterizzata da mutazione PTCH1 (9q22.3) con sviluppo di BCC multipli che insorgono nella fanciullezza.

### 3.8 Sindrome del BCC nevoide (NBCCS) o sindrome di Gorlin

E' una malattia autosomica dominante a penetranza pressoché completa ed espressività variabile. Tra le varie manifestazioni cliniche sono presenti, nell'80% dei pazienti, carcinomi basocellulari multipli, il cui numero può variare da poche decine a centinaia, con elevata eterogeneità clinica e istopatologica.

### Bibliografia

1. Wade TR, Ackerman AB. The many faces of basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1978; 4: 23-8
2. Mackiewicz-Wysocka M, Bowszyc-Dmochowski M, Strzelecka-Weklar D, Danczak-Pazdrowska A, Adamski Z. Basal cell carcinoma - diagnosis. *Contemp Oncol (Pozn)* 2013; 17: 337-42
3. Slater D, Walsh M. Dataset for the histological reporting of primary cutaneous basal cell carcinoma. Standards and datasets for reporting cancers. The Royal College of Pathologist, London. May 2014 <https://www.rcpath.org/resourceLibrary/g123-data-set-basal-may-2014.html>
4. LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasain A. (Eds.): World Health Organization. Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Skin Tumours. IARC Press: Lyon 2006. Pag. 13-9
5. Patterson JW, Wick MR: Non melanocytic tumors of the skin. AFIP Atlas of Tumor Pathology, Series 4. ARP press Silver Spring, Maryland, 2006. Pag. 46-56

**QUESITO 1: Nella popolazione che si espone al sole è raccomandabile l'utilizzo di filtri solari con protezione 30-50 per ridurre il rischio di sviluppo di carcinomi basocellulari?**

**RACCOMANDAZIONE:**

Nella popolazione che si espone al sole, l'impiego di filtri solari può essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione in quanto i raggi UV costituiscono il maggiore fattore di rischio per lo sviluppo di carcinomi cutanei.

**FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: POSITIVA DEBOLE**

E' presente una review sistematica (Sánchez et al. 2016) prodotta dalla Cochrane Library che analizza i dati pubblicati relativi al ruolo della foto-protezione nella prevenzione non solo del carcinoma baso- e spino-cellulare. Gli autori della review hanno analizzato i database (Cochrane SkinGroup Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE, Embase, e LILACS) includendo solo i trials clinici randomizzati. Un singolo studio veniva incluso, condotto su un totale di 1621 partecipanti (cosiddetto trial Nambour dal nome della regione australiana dove è stato condotto). I soggetti inclusi erano assegnati a 4 differenti gruppi: applicazioni quotidiane di crema di protezione solare fattore 15 più supplementazione con betacarotene; crema di protezione più placebo in compresse; solo betacarotene o solo placebo. L'end-point era costituito dall'incidenza di carcinomi dopo 4,5 anni di follow-up. I risultati non riscontravano alcuna differenza né nell'incidenza né nel numero di carcinomi basocellulari nei vari gruppi (totale di BCC sviluppati: n=1621, risk ratio 1,03- CI 0,74-1,43).

Le difficoltà di condurre tali studi e ottenere risultati adeguati sono legate a molteplici aspetti quali il tempo necessario per valutare in maniera adeguata la possibilità di insorgenza di tali neoplasie, la presenza di potenziali fattori di confondimento, le difficoltà di misurare l'intensità della radiazione solare e di definire l'impiego delle creme di protezione solare. Si ritiene pertanto che, sulla base del ruolo rilevante svolto dai raggi UV nello sviluppo della patologia, lo sviluppo di strategie di adeguata fotoprotezione (non solo e esclusivamente con creme di protezione solare) e fotoesposizione sia fondamentale per determinare una riduzione del rischio di sviluppo di questa neoplasia. La protezione dai raggi solari deve essere effettuata considerando le varie modalità che la rendono efficace, di cui l'impiego di creme di protezione solare rappresenta una ma non l'unica modalità, dovendo includere anche l'uso di indumenti, cappelli e occhiali protettivi, così come evitare l'esposizione alla luce solare diretta trascorrendo parte della giornata all'ombra. Le misure da considerare in tale ambito sono: sensibilizzazione delle persone riguardo alla consapevolezza delle conseguenze di esposizione solare eccessiva, protezione dall'esposizione ai raggi UV diretta mediante utilizzo di vestiti adeguati e cappelli, ricerca delle aree di ombra e regolare e corretto uso delle creme di protezione solare.

*Nota*

Considerata la difficoltà di valutare l'efficacia dell'impiego di creme solari per ridurre il rischio di sviluppare carcinomi basocellulari in studi randomizzati, sono stati presi in considerazione anche altri tipi di studi.

I dati della letteratura attuali pur evidenziando una correlazione tra impiego di creme di protezione solare e riduzione di incidenza di carcinoma spinocellulare e cheratosi attiniche, non sono concordi per quanto riguarda invece il carcinoma basocellulare. Tuttavia, i dati a lungo termine dell'unico trial randomizzato che confronta pazienti con regolari applicazioni di filtri solari verso placebo, evidenziano un trend verso un aumento del tempo tra lo sviluppo del primo carcinoma basocellulare ed il successivo, nel gruppo trattato con creme di protezione.

I dati della letteratura desunti da una ampia mole di studi sia di laboratorio sia clinici documentano con certezza che l'esposizione alle radiazioni solari (raggi ultravioletti- UV) costituisca il maggiore fattore di rischio per lo sviluppo di carcinomi cutanei sia basocellulare sia spinocellulare. La modalità di esposizione ai raggi UV maggiormente chiamata in causa è quella cumulativa, legata quindi in particolare allo svolgimento di attività lavorativa all'aperto, ma non limitata a questa potendo essere conseguente a hobbies che richiedano appunto una prolungata attività all'aperto.

Il fatto che il carcinoma basocellulare insorga ad una età meno avanzata in media rispetto allo spinocellulare,

che si localizzi non solo al volto ma anche non infrequentemente al tronco, e che origini verosimilmente da cellule staminali totipotenti del follicolo pilifero, suggerisce come questa neoplasia verosimilmente richieda una dose cumulativa di raggi UV inferiore rispetto a quella necessaria per indurre la trasformazione tumorale in casi di carcinoma spinocellulare.

Pertanto, evitare una eccessiva esposizione solare fin dall'età infantile costituisce la prima indicazione in termini di prevenzione primaria per queste neoplasie.

La protezione dai raggi solari deve essere effettuata considerando le varie modalità che la rendono efficace, di cui l'impiego di creme di protezione solare rappresenta una ma non l'unica modalità, dovendo includere anche l'uso di indumenti, cappelli e occhiali protettivi, così come evitare l'esposizione alla luce solare diretta trascorrendo parte della giornata all'ombra.

Il ruolo rilevante svolto dai raggi UV nello sviluppo della patologia rende importante lo sviluppo di strategie di prevenzione e di adeguata fotoprotezione e fotoesposizione. Le misure da considerare in tale ambito sono: sensibilizzazione delle persone riguardo alla consapevolezza delle conseguenze di esposizione solare eccessiva, protezione dall'esposizione ai raggi UV diretta mediante utilizzo di vestiti adeguati e cappelli, ricerca delle aree di ombra e regolare e corretto uso delle creme di protezione solare.

Numerosi studi epidemiologici caso-controllo o di coorte hanno analizzato gli effetti conseguenti all'impiego di creme di protezione solare sullo sviluppo di neoplasie cutanee, con risultati tuttavia discordanti.

Nella review di Burnett et al del 2011, l'analisi dei dati della letteratura evidenziava come l'impiego di creme di protezione solare riducesse l'incidenza del carcinoma spinocellulare, non determina una significativa riduzione dei valori di vitamina D e non comporta conseguenze sfavorevoli per la salute dell'individuo (Burnett et al, 2011). L'impiego regolare e corretto delle creme di protezione solare si è anche dimostrato efficace nel ridurre l'incidenza delle cheratosi attiniche noto marker di danno cronico foto-indotto (Farmer KC, et al. 1996)

In uno studio australiano (Olsen et al, 2015) viene anche calcolata la frazione di carcinomi cutanei che potrebbe essere prevenuta tramite una regolare applicazione di creme di protezione solare, ottenendo valori pari al 14% per il melanoma e 9,3% per il carcinoma spinocellulare, senza riportare tuttavia dati riguardo al carcinoma basocellulare.

La metanalisi di Lin. et al. (Ann Internal Med 2011) ha selezionato 11 studi randomizzati che esaminavano gli effetti di interventi di counseling sui comportamenti di esposizione solare, evidenziando come in effetti nelle giovani donne l'intervento formativo riduce l'esposizione UV e l'impiego di UV artificiali, mentre nei giovani adolescenti, il supporto di materiale per via informatica riduce l'esposizione UV nelle ore centrali della giornata e aumenta l'impiego di creme di protezione solare.

La stessa analisi individuava 35 studi osservazionali per lo più di discreta qualità che si focalizzavano sulla relazione tra esposizione solare e insorgenza di neoplasie cutanee, ma solo uno che evidenziava come l'impiego regolare di creme di protezione solare potesse ridurre l'insorgenza del carcinoma spinocellulare mentre non riscontrava significative differenze per quanto riguarda il carcinoma basocellulare.

L'unico studio randomizzato che si è proposto di valutare l'impatto delle creme di protezione solare sul rischio di sviluppare carcinomi cutanei sia basocellulare sia spinocellulare, è il cosiddetto trial Nambour dal nome della regione australiana dove è stato condotto.

Un totale di 1383 persone erano state assegnate a 4 differenti gruppi: applicazioni quotidiane di crema di protezione solare fattore 15 più supplementazione con betacarotene; crema di protezione più placebo in compresse; solo betacarotene o solo placebo. L'end-point era costituito dall'incidenza di carcinomi dopo 4,5 anni di follow-up. I risultati non riscontravano alcuna differenza né nell'incidenza né nel numero di carcinomi basocellulari nei vari gruppi, documentando solo una significativa riduzione del numero di carcinomi spinocellulari nel gruppo di pazienti che applicavano la crema di protezione solare (Green et al. 1999).

Tuttavia, ad una analisi ad un follow-up maggiore (Pandeya et al. 2005), emergeva un trend verso un aumento del tempo tra lo sviluppo del primo carcinoma basocellulare ed il successivo, nel gruppo trattato con creme di protezione.

Le difficoltà di condurre tali studi e ottenere risultati adeguati sono legate a molteplici aspetti quali il tempo necessario per valutare in maniera adeguata la possibilità di insorgenza di tali neoplasie, la presenza di potenziali fattori di confondimento, le difficoltà di misurare l'intensità della radiazione solare e di definire l'impiego delle creme di protezione solare. E' infatti stato dimostrato che l'uso comune di un prodotto solare offre protezione anche 10-15 volte inferiore all' SPF indicato in quanto la popolazione tende ad applicare quantità molto inferiori a quelle necessarie (in genere 35-40 gr per ogni applicazione) e a ridurre il numero

delle applicazioni.						
<b>Votazione forza raccomandazione</b>				<b>Votazione bilancio Beneficio/Danno</b>		
<b>Positiva forte</b>	<b>Positiva debole</b>	<b>Negativa debole</b>	<b>Negativa forte</b>	<b>Favorevole</b>	<b>Incerto</b>	<b>Sfavorevole</b>
<b>0</b>	<b>10</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>9</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<p><b>Implicazioni per le ricerche future:</b> Le difficoltà di condurre tali studi e ottenere risultati adeguati sono legate a molteplici aspetti quali il tempo necessario per valutare in maniera adeguata la possibilità di insorgenza di tali neoplasie, la presenza di potenziali fattori di confondimento, le difficoltà di misurare l'intensità della radiazione solare e di definire l'impiego delle creme di protezione solare. Tali aspetti dovranno essere presi in considerazione per disegnare adeguati studi prospettici che prevedano tempi di follow-up congrui per la valutazione di sviluppo di neoplasie quali il carcinoma basocellulare che necessitano potenzialmente di un lungo periodo di induzione</p>						
<p><b>Qualità delle Evidenze</b> La qualità delle evidenze è stata giudicata <b>MODERATA</b> per i seguenti motivi: Il paper presentava alcuni limiti metodologici: in particolare un alto rischio di attrition bias vista la perdita di pazienti al follow-up maggiore al 30%. Inoltre, da segnalare possibili limiti di trasferibilità dei risultati della meta-analisi alla popolazione a cui si riferisce la raccomandazione formulata.</p>						
<b>Qualità globale delle evidenze: MODERATA</b>						

#### Bibliografia

1. Sánchez G, Nova J, Rodriguez-Hernandez AE, Medina RD, Solorzano-Restrepo C, Gonzalez J, Olmos M, Godfrey K, Arevalo-Rodriguez I. Sun protection for preventing basal cell and squamous cell skin cancers. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 7. Art. No.: CD011161. DOI: 10.1002/14651858.CD011161.pub2.

#### Bibliografia aggiuntiva

2. Burnett, M. E.; Wang, S. Q. Current Sunscreen Controversies: A Critical Review. Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 2011, 27, 58-67.
3. Farmer, K. C.; Naylor, M. F. Sun Exposure, Sunscreens, and Skin Cancer Prevention: a Year-Round Concern. Ann Pharmacother 1996, 30, 662-673.
4. Green A, Williams G, Neale R, Hart V, Leslie D, Parsons P, Marks GC, Gaffney P, Battistutta D, Frost C, Lang C, Russell A. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. Lancet. 1999 Aug 28;354(9180):723-9.
5. Lin, J. S.; Eder, M.; Weinmann, S. Behavioral Counseling to Prevent Skin Cancer: a Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2011, 154, 190-201.
6. Olsen, C. M.; Wilson, L. F.; Green, A. C.; Bain, C. J.; Fritschi, L.; Neale, R. E.; Whiteman, D. C. Cancers in Australia Attributable to Exposure to Solar Ultraviolet Radiation and Prevented by Regular Sunscreen Use. Aust N Z. J Public Health 2015, 39, 471-476.
7. Pandeya N, Purdie DM, Green A, Williams G. Repeated occurrence of basal cell carcinoma of the skin and multifailure survival analysis: follow-up data from the Nambour Skin Cancer Prevention Trial. Am J Epidemiol. 2005 Apr 15;161(8):748-54.



**QUESITO 2: In individui con neoformazioni cutanee sospette, è raccomandabile la dermoscopia rispetto alla sola visita clinica per la diagnosi di carcinoma basocellulare?**

**RACCOMANDAZIONE:**

In individui con neoformazioni cutanee sospette, l'impiego della dermoscopia dovrebbe essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione rispetto alla sola visita clinica per la corretta diagnosi di carcinoma basocellulare.

**FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: POSITIVA FORTE**

La dermoscopia, rispetto alla visita clinica cosiddetta “naked eye”, consente di incrementare l'accuratezza diagnostica in particolare per quanto riguarda la sensibilità ed il valore predittivo negativo limitando quindi la possibilità che un tumore cutaneo non venga diagnosticato.

Il carcinoma basocellulare entra in diagnosi differenziale con varie patologie cutanee, sia neoplastiche maligne e benigne (melanoma, cheratosi seborroica, linfoma cutaneo a cellule B, emangioma, nevo dermico, dermatofibroma, epitelioma spinocellulare, cheratosi attinica, malattia di Bowen, cheratoacantoma, adenoma della guaina pilare, carcinoma microcistico annessiale, idrocistoma eccrino, poroma eccrino, porocarcinoma, tumore trichilemmale, trichilemmoma, neurinoma, pilomatrixoma) sia 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, ed ulcerazione. La diagnosi di carcinoma basocellulare pertanto non può essere correttamente effettuata senza l'impiego della dermoscopia.

Lo studio multicentrico randomizzato a due bracci di Argenziano et al si proponeva di valutare l'accuratezza diagnostica relativa all'impiego della dermatoscopia rispetto alla sola visita clinica per la diagnosi di lesioni tumorali cutanee, da parte di una coorte di medici di base che venivano formati con un corso di 1 giorno all'uso della dermatoscopia in base ad una precisa check-list (three point check list). Lo studio veniva effettuato in due centri uno in Spagna e uno in Italia. I medici di base che avevano seguito il corso venivano poi randomizzati in due gruppi, uno che prevedeva la possibilità di visitare i pazienti con la sola visita clinica – gruppo di controllo- e l'altro invece anche con l'ausilio della dermatoscopia). Lo studio consta di diversi step: nello step 1 (1-day training courses), 88 medici di base hanno seguito un corso di 2 sessioni di 2 ore ciascuno (4 ore totali) rispettivamente sulla diagnosi clinica e sull'algoritmo dermoscopico ABCD dei tumori cutanei (carcinoma basocellulare e squamocellulare). Nello step 2 (randomizzazione dei medici di base e screening dei pazienti) i medici di medicina generale (MMG) sono stati randomizzati in un braccio che valutava i pazienti con esame clinico standard o in un braccio in cui veniva usata la dermoscopia oltre all'esame clinico. Le lesioni venivano classificate dai MMG come “banali” o “suggestive di tumore cutaneo”. Nello step 3 (valutazione da parte dell'esperto) tutti i pazienti sono stati valutati da 2 dermatologi esperti che erano in cieco rispetto alla valutazione dei MMG. Nello step 4 (escissione chirurgica ed esame istologico) tutte le lesioni considerate “suggestive di malignità” da parte dei MMG sono state asportate e sottoposte ad esame istologico, che ha rappresentato il gold standard per la diagnosi.

Su un totale di 2522 pazienti, individuava una differenza statisticamente significativa in termini di sensibilità (79.2% vs 54.1) e di valore predittivo negativo a favore della dermoscopia rispetto alla sola visita clinica. I valori di specificità invece non risultavano differenti tra i due gruppi (71.8% vs 71.3%) così come il valore predittivo positivo. Inoltre l'analisi istopatologica sulle lesioni escisse evidenziava come nel gruppo di pazienti visitati con la sola visita clinica erano state misdiagnosticate 23 lesioni tumorali rispetto a solo 6 nel gruppo della dermoscopia (p=0.002). In base a questi risultati, la dermoscopia pertanto consente di limitare significativamente rispetto alla sola visita clinica la possibilità che un tumore cutaneo non venga diagnosticato da parte dei medici di base.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
9	1	0	0	10	0	0

**Implicazioni per le ricerche future:**

ripetere lo stesso studio utilizzando medici specialisti dermatologi dividendoli in due gruppi (uno solo visita clinica l'altro con dermoscopia). Inoltre, considerando come i tumori cutanei riscontrati e su cui sono stati analizzati i parametri nello studio di riferimento erano costituiti non solo da carcinoma basocellulare (che comunque rappresentava la maggior parte delle lesioni) ma anche da carcinoma spinocellulare e melanoma, potrebbe essere indicato condurre un prossimo studio includendo solo casi di carcinoma basocellulare

**Qualità delle Evidenze**

La qualità delle evidenze è stata giudicata **ALTA** per i seguenti motivi: si tratta di uno studio prospettico randomizzato su ampia casistica. Va segnalata la presenza, all'interno della popolazione dello studio, di una piccola percentuale di pazienti con melanoma. Potrebbero essere considerate delle difficoltà nella trasduzione in pratica clinica di questi risultati in quanto le valutazioni venivano compiute da medici di base (e non specialisti dermatologi) dopo un solo giorno di training in dermoscopia.

***Bibliografia***

1. Argenziano G. et al "Dermoscopy improves accuracy of primary care physicians to triage lesions suggestive of skin cancer". J Clin Oncol 2006



**QUESITO 3: In individui con neoformazioni cutanee sospette, è raccomandabile l'utilizzo della microscopia confocale rispetto alla sola dermoscopia?**

**RACCOMANDAZIONE:**

In individui con neoformazioni cutanee sospette, l'utilizzo della microscopia confocale può essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione rispetto alla sola dermoscopia

**FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: POSITIVA DEBOLE**

Il ruolo della microscopia confocale nella diagnosi di neoformazioni cutanee sospette è ancora oggi discusso. Alarcon et al, 2014 e Pellacani et al, 2014 hanno evidenziato come l'utilizzo della microscopia confocale consenta una riduzione del *number needed to treat* (NNT) calcolato come la percentuale di lesioni equivoche escisse per ciascun melanoma. Alarcon et al. hanno dimostrato una riduzione del numero di interventi non-necessari grazie alla microscopia confocale con una riduzione del NNT da 3.73 (dermoscopia) a 2.87 (dermoscopia seguita da confocale) e parimenti Pellacani et al. riportano una riduzione del NNT da 14.6 (senza confocale) a 6.8 (esame in confocale). Tuttavia i due studi, i cui outcomes erano l'impatto della microscopia confocale sul numero di lesioni pigmentate equivoche alla dermoscopia escisse per ciascun melanoma in un setting clinico (Alarcon et al, 2014) e il potenziale impatto della microscopia confocale nella diagnosi di melanoma in real life (Pellacani et al, 2014), su 836 lesioni considerate includono solo 31 carcinomi basocellulari (3.7% della casistica) e questo limita la valutazione dell'eventuale ruolo della microscopia confocale rispetto alla dermoscopia nella diagnosi del BCC.

Nello studio multicentrico di Nelson et al, 2016 sono state analizzati 100 BCC di 87 pazienti. Sono stati inclusi i pazienti osservati per una visita clinica, che avessero un BCC sospetto clinicamente o dermoscopicamente; tutte le lesioni sono state sottoposte ad esame dermoscopicamente ed analisi confocale, quindi le immagini raccolte sono state esaminate da 8 clinici con diversa esperienza nella dermoscopia e microscopia confocale. L'obiettivo è stato quello di valutare se, con l'esecuzione dell'analisi in confocale oltre all'esame dermoscopicamente, aumentasse l'accuratezza diagnostica del BCC. Nelson et al, 2016 hanno dimostrato un aumento della sensibilità della diagnosi con l'esame al confocale rispetto alla sola diagnosi dermoscopicamente (76.5% versus 67.6%) con PPV del 98.6% e 97.0% rispettivamente, ma la differenza non è risultata essere statisticamente significativa. Inoltre si è trattato di uno studio retrospettivo eseguito su immagini dermoscopicamente e di microscopia confocale in assenza del paziente con inclusione di lesioni già sospette di essere BCC, aspetto quest'ultimo che ha inciso sul PPV osservato.

In che misura possiamo provare a contare sulla dermoscopia e sulla microscopia confocale per la diagnosi non invasiva del BCC "eritematoso" (pink) hanno cercato di rispondere Witkowski et al, (2016). Sono state analizzate retrospettivamente 260 lesioni "eritematose" (pink) o con <10% di pigmento, clinicamente equivoche, registrate consecutivamente in un periodo di 2 anni. Le immagini dermoscopicamente e con confocale di ciascuna lesione sono state valutate in cieco da 2 clinici che dovevano effettuare la diagnosi e stabilire il management (escissione versus no escissione). La sensibilità e specificità della diagnosi dermoscopicamente sono risultate rispettivamente dell'85.1% e del 92.4%, emergendo un PPV di 89.8%. La sensibilità e specificità della diagnosi del BCC al confocale sono state dell'85.1% e del 93.8%, con un PPV di 91.5%. Combinando dermoscopia e confocale la sensibilità è risultata pari al 77.2% e la specificità 96.6% con un PPV di 94.6%.

Pertanto allo stato attuale, in base alla valutazione della letteratura presente, il ruolo della microscopia confocale nella diagnosi del BCC rimane incerto e da provare scientificamente con studi statisticamente significativi ed in presenza di adeguate casistiche.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
0	10	0	0	9	1	0

**Implicazioni per le ricerche future:**

Al fine di confermare questi risultati sono necessari studi prospettici con campione sufficientemente grande.

**Qualità delle Evidenze**

La qualità delle evidenze è stata giudicata **MODERATA** per i seguenti motivi:

Gli studi inclusi sono eterogenei tra loro. Il rischio di bias è stato giudicato non chiaro, legato alla lacunosa reportistica dei risultati.

**Qualità globale delle evidenze: MODERATA**

---

Bibliografia

1. I. Alarcon, C. Carrera, J. Palou, L. Alos, J. Malvehy and S. Puig. Impact of in vivo reflectance confocal microscopy on the number needed to treat melanoma in doubtful lesions. *Br J Dermatol* 70; 802-808, 2014
2. Pellacani G, Pepe P, Casari A, Longo C. Reflectance confocal microscopy as a second-level examination in skin oncology improves diagnostic accuracy and saves unnecessary excisions: a longitudinal prospective study. *Br J Dermatol* 171; 1044-1051, 2014
3. Nelson SA, Scope A, Rishpon A, Rabinovitz HS, Oliviero MC, Laman SD, Cole CM, Chang Y-H H, Swanson DL. Accuracy and confidence in the clinical diagnosis of basal cell cancer using dermoscopy and reflex confocal microscopy. *Int J Dermatol* 55; 1351-1356, 2016
4. Witkowski, Ludzik J, DeCarvalho N, Ciardo S, Longo C, DiNardo A, Pellacani G. Non-invasive diagnosis of pink basal cell carcinoma: how much can we rely on dermoscopy and reflectance confocal microscopy? *Skin res Technol* 22: 230-237, 2016

**QUESITO 4: In soggetti ad alto rischio di sviluppare tumori cutanei a tipo carcinoma basocellulare, è raccomandato un trattamento di chemioprevenzione vs. nessun trattamento?**

**RACCOMANDAZIONE:** Un trattamento di chemioprevenzione vs. nessun trattamento di chemioprevenzione non dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione in soggetti ad alto rischio di sviluppare tumori cutanei tipo BCC.

**FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: NEGATIVA DEBOLE**

I tumori cutanei non melanoma (non-melanoma skin cancer - NMSC) e, in particolare, il carcinoma basocellulare rappresentano la neoplasia maligna più frequente a livello mondiale, negli Stati Uniti ma anche in Europa. I soggetti che presentano un elevato rischio di sviluppare un carcinoma basocellulare sono rappresentati da pazienti con fenotipo e fototipo chiaro, continua e ripetuta esposizione UV, storia di precedenti NMSC, immunosoppressione conseguente a farmaci, rare malattie genetiche cutanee, precedente terapia con UV, albinismo o esposizione ad arsenico. Sono stati condotti alcuni studi studi in soggetti ad aumentato rischio di sviluppare un carcinoma basocellulare per valutare se una strategia di chemoprevenzione potesse ridurre tale rischio (Bath-Hextall FJ, Leonardi-Bee J, Somchand N, Webster AC, Dellit J, Perkins W. Interventions for preventing non-melanoma skin cancers in high-risk groups. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD005414. DOI: 10.1002/14651858.CD005414.pub2.). Tali studi hanno valutato inoltre differenti farmaci, in particolare uno la nicotinamide (Chen 2015); 4 i retinoidi: acitretina vs placebo (Bouwes Bavink 1995), retinolo orale vs isotretinoina orale vs placebo (Levine 1997); isotretinoina orale vs placebo (Tangrea 1992); acitretina vs placebo (Kadakia 2012); 3 sostanze anti-ossidanti: 2 studi selenio orale vs placebo (Clark 1996), 1 Beta carotene vs placebo (Greenberg 1990); infine 1 più recente i FANS, in particolare celecoxib (Elmets 2010). Per quanto riguarda l'end-point di beneficio considerato che era incidenza di nuove lesioni, è stata condotta una analisi per singoli gruppi di farmaci, successivamente in considerazione dei risultati evidenziati, sono stati valutati tutti gli studi insieme. Per quanto riguarda la nicotinamide, l'incidenza media standardizzata di nuove lesioni nei 386 pazienti trattati nello studio è stata pari a quella nei soggetti non trattati (da 0,2 più bassa a 0,2 più alta), per quanto riguarda gli studi con retinoidi globalmente la SMD è risultata 0,18 più bassa (con range da 0,47 più bassa a 0,12 più alta), con gli antiossidanti 0,06 volte più alta (da 0,02 più bassa a 0,13 più alta). Infine per quanto riguarda il celecoxib, su 240 pazienti in un solo studio, l'incidenza è stata 0,32 volte più bassa (da 0,57 più bassa a 0,07 più bassa). In considerazione dei risultati sostanzialmente simili tra i vari studi si è deciso di effettuare una valutazione anche globale sugli 8 studi randomizzati, considerando un totale di 626 pazienti. L'incidenza media standardizzata nei soggetti che hanno effettuato chemoprevenzione è risultata 0,06 volte più bassa rispetto ai pazienti non trattati (tuttavia con un range da 0,16 più bassa a 0,07 più alta). Per tutti gli studi l'intervallo di confidenza delle differenze nell'incidenza media standardizzata si pone ad intersecare lo 0, ad eccezione di quello sul celecoxib che tuttavia è stato condotto su un gruppo ristretto di pazienti (240) e in cui l'intervallo varia da 0,57 volte più basso arrivando vicino allo 0 (0,07). Pertanto, la qualità delle evidenze a supporto di una strategia di chemoprevenzione nel carcinoma basocellulare è stata ritenuta bassa in considerazione della imprecisione nelle stime. Inoltre, alcuni degli studi inclusi presentavano bias significative: lo studio di Elmets 2010 sul celecoxib presenta bias di selezione, nello studio di Bouwes Bavink 1995 l'analisi dell'outcome è stata effettuata solo nei partecipanti che hanno completato lo studio.

Per quanto riguarda invece l'outcome di danno rappresentato dagli eventi avversi associati all'assunzione di un farmaco, il profilo di tossicità è stato analizzato esclusivamente nel lavoro di Chen sulla nicotinamide (2015), evidenziando un aumento di 0,33 nell'OR su 386 pazienti per quanto riguarda l'epatotossicità (da 0,01 a 8,19) e analogamente di 0,33 per quanto riguarda la nefrotossicità (qualità dell'evidenza bassa). La valutazione per quanto riguarda il bilanciamento tra effetti positivi e negativi è stata considerata non favorire né l'intervento né il confronto.

**Votazione forza raccomandazione**

**Votazione bilancio Beneficio/Danno**

Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
0	0	6	0	0	6	0
<p><b>Implicazioni per le ricerche future:</b> dovranno essere condotti ulteriori studi randomizzati preferibilmente multicentrici per testare le possibilità di chemoprevenzione utilizzando farmaci che associno potenziale attività clinica in termini di outcome favorevole e ridotta tossicità, seguendo i pazienti per un periodo di follow-up adeguato. Il decorso clinico favorevole della stragrande maggioranza di casi di carcinoma basocellulare implica che un intervento di chemoprevenzione debba associare elevata attività clinica e ottima tollerabilità in pazienti ad elevato rischio di sviluppare carcinomi basocellulari multipli.</p>						
<p><b>Qualità delle Evidenze: BASSA</b></p> <p>La qualità delle evidenze è stata considerata bassa a causa di bias di imprecisione.</p>						
<p><b>Qualità globale delle evidenze: BASSA</b></p>						

### Bibliografia

Bath-Hextall F et al. Interventions for preventing non-melanoma skin cancers in high-risk groups. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD005414.

Chen K et al. Oral retinoids for the prevention of skin cancers in solid organ transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials. Br J Dermatol. 2005 Mar;152(3):518-23.

Green AC et al. Skin Cancer Prevention: Recent Evidence from Randomized Controlled Trials. Curr Derm Rep. Curr Derm Rep (2012) 1: 123.

## 4. Terapia chirurgica del carcinoma basocellulare primitivo e terapie alternative alla chirurgia

### 4.1 Follow-up clinico e/o dermatoscopico

Il follow-up clinico e/o dermatologico con dermatoscopia va eseguito almeno ogni 12 mesi.

In generale, le lesioni che dovrebbero essere sottoposte a monitoraggio nel tempo sono quelle solo lievemente atipiche, piane e non rilevate, di piccole dimensioni, senza storia di variazioni morfologiche negli ultimi mesi.

Il follow-up non dovrebbe mai essere eseguito per le lesioni nodulari che presentano caratteri di atipia, bensì si dovrebbe procedere all'asportazione chirurgica.

Un paziente con diagnosi precedente di basalioma ha un rischio approssimativo del 15% di sviluppare un altro carcinoma basocellulare in un anno e del 35% a 5 anni (1) e il rischio aumenta per pazienti con più di un carcinoma asportato; è fondamentale seguire i pazienti con controlli ambulatoriali ravvicinati al fine di individuare prontamente recidive o nuove lesioni (2).

### 4.2 Biopsia escissionale

La biopsia deve essere escissionale preferenzialmente con margine di 2 mm di cute sana ed estesa al grasso sottocutaneo.

In caso di lesioni molto voluminose o in sedi difficili (es. volto, mani) trova indicazione una biopsia incisionale o punch, a livello lesionale e al margine della lesione stessa, per una conferma diagnostica preliminare a un'exeresi con conseguente danno funzionale ed estetico.

Si raccomanda di evitare la cosiddetta biopsia "shave".

### 4.3 Scelta dell'approccio terapeutico primario

L'obiettivo è l'eradicazione della neoplasia ottenendo la più bassa percentuale di recidiva tramite la metodologia terapeutica più accettabile per il paziente e conveniente in termini di costo-efficacia. Principalmente la scelta del trattamento del carcinoma basocellulare dipende dalle caratteristiche del tumore (localizzazione, dimensioni, caratteristiche anatomopatologiche) che ne definiscono l'aggressività (si dividono carcinomi basocellulari a basso e ad alto rischio), dalle condizioni cliniche e dalle preferenze del paziente, dal risultato estetico, dai costi, dalla disponibilità e dalla tollerabilità della terapia stessa.

Il carcinoma basocellulare viene più frequentemente trattato mediante un approccio chirurgico primario, con il quale si ottengono i migliori risultati in termini di percentuale di recidiva e di cura (3). Se le condizioni cliniche del paziente o le caratteristiche della lesione non consentissero di intervenire chirurgicamente, si può ricorrere a trattamenti alternativi.

Questi ultimi vengono talvolta utilizzati al fine di un de-bulking lesionale per ottenere in un secondo tempo un risultato chirurgico accettabile dal punto di vista funzionale e cosmetico.

Tra gli approcci chirurgici e terapeutici quelli che possono essere utilizzati nel trattamento del Carcinoma Basocellulare primitivo bisogna menzionare: curettage ed elettrodissezione, crioterapia, escissione a margini macroscopicamente indenni e valutazione istologica post-operatoria degli stessi (postoperative margin assessment [POMA]), chirurgia di Mohs, escissione con valutazione completa circonferenziale e del fondo lesionale estemporanea ("complete circumferential peripheral and deep-margin assessment" [CCPDMA]), radioterapia, agenti topici e intralesionali, terapia fotodinamica e terapie sperimentali.

#### 4.4 Curettage e diatermocoagulazione

Sebbene di semplice applicazione e veloce, non è la tecnica di prima scelta per l'approccio alle lesioni primitive. In letteratura internazionale questa viene consigliata nei casi di carcinomi a basso rischio con alcune limitazioni (5):

1. lesioni al cuoio capelluto, per la possibilità dell'estensione di cellule neoplastiche al follicolo stesso;
2. lesioni che si estendono fino a interessare l'ipoderma, zona in cui la tecnica chirurgica non permette di raggiungere margini esenti da neoplasia con accuratezza;
3. lesioni ad alto rischio per la necessità di maggiori casi di second-look chirurgici.

#### 4.5 Crioterapia e laser CO<sub>2</sub>

Crioterapia: utilizza le capacità citotossiche dell'azoto liquido per congelare le lesioni. Valgono le stesse limitazioni elencate al punto 4.3. L'esito estetico e l'efficacia dipendono molto dall'operatore ma sono perlopiù buone anche se talora si osserva un'area atrofica ipo- o iper-cromica. Viene usata raramente per i basaliomi, è sconsigliata per neoplasie ad alto rischio ed esita in cicatrici ipocromiche permanenti con un risultato estetico insoddisfacente.

Laser CO<sub>2</sub>: permette la distruzione del tumore causando un rapido aumento della temperatura intracellulare. Anche qui valgono le limitazioni del punto 4.3. Efficacia e esito estetico sono pressochè sovrapponibili a quanto osservato con crioterapia.

In un recente studio, 240 pazienti con carcinoma basocellulare sono stati randomizzati in tre bracci (chirurgia, crioterapia, laser pulsato a CO<sub>2</sub>). Il laser pulsato a CO<sub>2</sub> si è dimostrato sovrapponibile alla crioterapia per quanto riguarda sia la percentuale di pazienti in remissione completa dopo 3 mesi dal trattamento sia i risultati cosmetici; entrambi i trattamenti sono comunque risultati inferiori alla chirurgia per quanto riguarda i medesimi parametri (6).

#### 4.6 Escissione a margini macroscopicamente indenni

Questo è l'approccio di prima scelta per lesioni a basso rischio; ove possibile, per lesioni ad alto rischio, si preferisce utilizzare la tecnica di Mohs.

L'exeresi lesionale a margini macroscopicamente indenni deve essere sempre seguita dalla valutazione post-operatoria, previa adeguata processazione-colorazione del pezzo operatorio, dei margini lesionali che devono risultare indenni da interessamento neoplastico.

Dalla letteratura si evince che le lesioni a basso rischio, di diametro inferiore a 2 cm e a margini ben circoscritti, se asportate mantenendo 4 mm di cute sana peri-lesionale, dovrebbero risultare completamente escisse con un intervallo di confidenza del 95% (7) e sono associate a guarigione a 5 anni nel 95% dei casi (8); 3 mm di cute sana possono comunque essere considerati accettabili con un tasso di recidiva quasi paragonabile (9).

Per basaliomi ad alto rischio i tassi di recidiva sono maggiori.

Un'estensione a 6 mm di cute sana dai margini lesionali, viene raccomandato nei seguenti casi:

1. allargamento per carcinomi basocellulari a basso rischio localizzati al tronco e alle estremità;
2. exeresi primaria di lesioni considerate ad alto rischio, in questi casi è giustificato un margine libero da malattia anche di 10 mm.

#### 4.7 Chirurgia di Mohs e CCPDMA (complete circumferential peripheral and deep-margin assessment)

I due approcci terapeutici non sono interscambiabili, essendo la tecnica di valutazione istologica delle stesse differente, sono entrambe indicate per lesioni ad alto rischio o in sedi anatomiche in cui è indicato un

approccio minimamente invasivo (es. canto interno, regione nasale, ecc...)

Per efficacia in termini di guarigione e tasso di recidiva tra le due la tecnica di Mohs è da preferire (10-12); se ciò non fosse possibile, si può ricorrere a una completa valutazione dei margini lesionali con un esame estemporaneo mediante la tecnica CCPDMA (“complete circumferential peripheral and deep-margin assessment”).

La chirurgia di Mohs è auspicabile per lesioni ad alto rischio di recidiva, in aree particolari come il volto per importanza funzionale e cosmetica in quanto minimizza la quantità di tessuto sano da asportare, o in recidive. Non si applica invece a piccole lesioni primitive a basso rischio in aree come il tronco o le estremità.

La chirurgia di Mohs ottiene percentuali di cura a 5 anni del 98-99% dei basaliomi primari e del 95% delle recidive (13).

#### 4.8 Terapia topica

Vengono utilizzate in pazienti in condizioni cliniche tali da non consentire l’approccio chirurgico o per preferenza del paziente. Si consiglia l’esecuzione di biopsie incisionali o punch pre-trattamento.

- **5-FLUOROURACILE TOPICO** – la formulazione al 5% crema o soluzione è quella utilizzata per la cura dei carcinomi basocellulari. Viene utilizzato principalmente per i carcinomi superficiali in quanto il trattamento di neoplasie ricorrenti, ad alto rischio o nodulari risulta in un basso indice di cura (14). Seppur i pazienti debbano evitare l’esposizione al sole durante il trattamento (in genere 3-4 settimane), il maggiore vantaggio di questa modalità terapeutica è il buon risultato estetico e cicatriziale. L’assorbimento sistematico del 5-fluorouracile può portare a morte del paziente affetto da deficit del DPD.
- **IMIQUIMOD** – Si utilizza alla formulazione crema 5% in carcinomi superficiali in aree a basso rischio, dove un’eventuale recidiva non sia accompagnata da un’importante morbilità locale, e in pazienti che non possono essere sottoposti a intervento chirurgico o che non hanno una lunga aspettativa di vita. La terapia provoca eritema e irritazione locale e in alcuni casi effetti sistemici quali fatigue, stato influenzale e dermatite esfoliativa. Può essere utilizzato per basaliomi superficiali e nodulari (14-16) e il programma terapeutico prevede un’applicazione una volta al giorno, 5-7 volte a settimana per 6 settimane (17). Può essere utilizzato in pazienti affetti da xeroderma pigmentoso o sindrome del nevo basocellulare.
- **TERAPIA FOTODINAMICA** – Utilizza porfirine foto sensibilizzanti applicate sulle lesioni e successiva esposizione a luce visibile attivante (luce blu 400-450 nm; luce rossa 630-635 nm) con produzione di radicali liberi dell’ossigeno (18). Il protocollo terapeutico di solito comprende 2 sessioni separate da una settimana e ripetibili a 3 mesi nel caso si dovesse ottenere una risposta clinica incompleta. Le lesioni superficiali sono quelle più responsive alla terapia, anche se i dati dall’esperienza clinica suggeriscono, pur in assenza di risultati di studi controllati, che le altre terapie topiche risultano più efficaci sulla singola lesione. Tale metodica esita in eccellenti o buoni risultati estetici.

#### 4.9 Terapia intralesionale

Utilizzata infrequentemente comprende l’utilizzo di 5-fluorouracile, bleomicina o interferone. Attualmente mancano dati clinici sull’efficacia a lungo termine; viene utilizzata in lesioni ad alto rischio in pazienti non candidati alla chirurgia (19).

#### 4.10 Approccio ricostruttivo

Qualunque sia l’approccio ricostruttivo, questo si deve poter attuare su di un sito chirurgico esente da malattia, avvalorato talvolta da un esame estemporaneo negativo ma nel contempo con la consapevolezza che l’accuratezza dell’esame istologico definitivo sarà l’unico dirimente.



Gli approcci ricostruttivi più indicati, per il riparo dell'area cruenta residua post-asportazione della neoplasia sono:

1. chiusura per prima intenzione mediante sutura per strati;
2. innesti dermo-epidermici;
3. lembi locali;
4. guarigione per seconda intenzione;
5. lembi microchirurgici (raramente)

La scelta chirurgica e ricostruttiva dipende da vari fattori tra cui la localizzazione, la dimensione e la profondità della lesione, la lassità e la disponibilità di tessuto perilesionale, le preferenze del paziente o del chirurgo.

Se da una parte il riparo mediante innesti dermo-epidermici, a tutto spessore o a spessore parziale, e mediante sutura diretta per piani danno una maggiore sicurezza d'immediatezza nell'individuazione della recidiva locale, soprattutto qualora nella fase demolitiva ci sia incertezza sulla completa radicalità, l'unica modalità ricostruttiva, funzionalmente ed esteticamente più adeguata in taluni casi, è il riparo mediante lembi locali.

In quest'ottica il riparo mediante lembi locali fornisce la possibilità al chirurgo di effettuare interventi di asportazione radicale a margini indenni che altrimenti non potrebbero essere ottenuti per le dimensioni del carcinoma.

#### 4.11 Elettrochemioterapia

L'elettrochemioterapia costituisce una procedura terapeutica di recente introduzione e si fonda sul fenomeno dell'elettroporazione della membrana cellulare, conseguente all'applicazione di impulsi elettrici, che facilita la diffusione di farmaci antitumorali all'interno della cellula. Viene impiegata per il trattamento locale di metastasi cutanee e sottocutanee di vari tumori o per il trattamento di neoplasie primitive cutanee non suscettibili di asportazione chirurgica.

In uno studio prospettico europeo multicentrico che includeva pazienti con neoplasie del capo collo (EURECA), il trattamento con elettrochemioterapia è stato effettuato in un totale di 105 pazienti recidivati dopo chirurgia o ritenuti non operabili per decisione medica o del paziente. La risposta clinica è stata maggiore in pazienti con carcinoma basocellulare cutaneo (97%) rispetto ad altre neoplasie (74%) (Bertino, 2016).

In una analisi retrospettiva single-center, 84 pazienti con carcinoma basocellulare non idonei per i trattamenti convenzionali (di cui 41% con forma localmente avanzata) sono stati trattati con elettrochemioterapia. La percentuale di risposta completa è stata globalmente del 50%, con più del 70% di risposte in pazienti con carcinoma basocellulare non localmente avanzato (Campana, 2017)

#### Bibliografia

- 1) Wehner MR, Linos E, Parvataneni R, et al. Timing of subsequent new tumors in patients who present with basal cell carcinoma or cutaneous squamous cell carcinoma. *JAMA Dermatol* 2015; 151:382.
- 2) Sartore L, Lancerotto L, Salmaso M, Giatsidis G, Paccagnella O, Alaibac M, Bassetto F. Facial basal cell carcinoma: analysis of recurrence and follow-up strategies. *Oncol Rep.* 2011 Dec;26(6):1423-9.
- 3) Bath-Hextall F, Bong J, Perkins W, Williams H. Interventions for basal cell carcinoma of the skin: systematic review. *BMJ* 2004;329:705.
- 4) 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, randomized, double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:716-728.
- 5) Silverman MK, Kopf AW, Grin CM, et al. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 2: Curettage-electrodesiccation. *J Dermatol Surg Oncol* 1991;17:720-726.
- 6) Zane C, Facchinetti E, Arisi M, Ortel B, Calzavara-Pinton P. Pulsed CO2 Laser Ablation of Superficial Basal Cell of Limbs and Trunk: A Comparative Randomized Clinical Trial With Cryotherapy and Surgical Ablation. *Dermatol Surg.* 2017 Jul;43(7):920-927. doi: 10.1097/DSS.0000000000001106
- 7) Wolf DJ, Zitelli JA. Surgical margins for basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1987;123:340-344.



- 8) Silverman MK, Kopf AW, Bart RS, et al. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 3: Surgical excision. *J Dermatol Surg Oncol* 1992; 18:471
- 9) Gulleth Y, Goldberg N, Silverman RP, Gastman BR. What is the best surgical margin for a Basal cell carcinoma: a metaanalysis of the literature. *Plast Reconstr Surg* 2010; 126:1222
- 10) Pennington BE, Leffell DJ. Mohs micrographic surgery: established uses and emerging trends. *Oncology (Williston Park)* 2005;19:1165- 1171; discussion 1171-1162, 1175.
- 11) 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.
- 12) Malhotra R, Huilgol SC, Huynh NT, Selva D. The Australian Mohs database, part II: periocular basal cell carcinoma outcome at 5year followup. *Ophthalmology* 2004; 111:631.
- 13) Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, et al. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia II. Outcome at 5year followup. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:452.
- 14) Arits AH, Mosterd K, Essers BA, et al. Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basalcell carcinoma: a single blind, noninferiority,randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:647.
- 15) Geisse J, Caro I, Lindholm J, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from two phase III, randomized, vehiclecontrolled studies. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50:722.
- 16) Butler DF, Parekh PK, Lenis A. Imiquimod 5% cream as adjunctive therapy for primary, solitary, nodular nasal basal cell carcinomas before Mohs micrographic surgery: a randomized, double blind, vehiclecontrolled study. *Dermatol Surg* 2009; 35:24.
- 17) Russo I, Cona C, Saponeri A, Bassetto F, Baldo V, Alaibac M. Association between Toll-like receptor 7 Gln11Leu single-nucleotide polymorphism and basal cell carcinoma. *Biomed Rep.* 2016 Apr;4(4):459-462.
- 18) Kalka K, Merk H, Mukhtar H. Photodynamic therapy in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:389.
- 19) Good LM, Miller MD, High WA. Intralesional agents in the management of cutaneous malignancy: a review. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64:413
- 20) Bertino G, Sersa G, De Terlizzi F, Occhini A, Plaschke CC, Groselj A, Langdon C, Grau JJ, McCaul JA, Heuveling D, Cemazar M, Stojan P, de Bree R, Leemans CR, Wessel I, Gehl J, Benazzo M. European Research on Electrochemotherapy in Head and Neck Cancer (EURECA) project: Results of the treatment of skin cancer. *Eur J Cancer.* 2016 Aug;63:41-52. doi: 10.1016/j.ejca.2016.05.001.
- 21) Campana LG, Marconato R, Valpione S, Galuppo S, Alaibac M, Rossi CR, Mocellin S. Basal cell carcinoma: 10-year experience with electrochemotherapy. *J Transl Med.* 2017 May 31;15(1):122. doi: 10.1186/s12967-017-1225-5.

## 5. Algoritmo di terapia per il carcinoma basocellulare

Il trattamento di prima linea che deve sempre essere considerato per tutti i casi di carcinoma basocellulare è sicuramente l'asportazione chirurgica.

Tuttavia, in base alla presenza di specifici fattori che si sono dimostrati predittivi rispetto al decorso clinico, si possono individuare gruppi prognostici in cui possono essere considerate opzioni di terapia differenti.

In particolare, i fattori prognostici sono costituiti da:

- Dimensioni del tumore (maggiori dimensioni implicano un maggior rischio di recidiva)
- Sede del tumore (le zone da alto rischio includono il naso e le aree peri-orificali del viso, le zone a rischio intermedio sono costituite dalla fronte, guance, mento, cuoio capelluto e collo, le zone a basso rischio gli arti e il tronco)
- Definizione dei margini (lesioni con margini scarsamente differenziabili clinicamente sono a maggior rischio)
- Tipo istologico (forme aggressive includono la varietà morfeiforme, quella infiltrante e le forme metatipiche) o aspetti istologici aggressivi (invasione perineurale)
- Recidiva dopo precedenti trattamenti
- Immunosoppressione: ruolo prognostico non completamente definito

In base alla distribuzione di tali fattori prognostici, ogni lesione può essere classificata come a maggiore o minore rischio. Le linee guida hanno pertanto proposto il concetto di lesioni “a basso” o “alto rischio”

(Trakatelli et al. 2014; Telfer 2008; Rubin 2005) le linee guida francesi hanno anche introdotto il concetto di “rischio intermedio” (Dandurand 2006).

Classification of BCC according to risk for recurrence (TRAKATELLI ET AL. 2014; DANDURAND 2006)		
LOW RISK	INTERMEDIATE RISK	HIGH RISK
Superficial primary BCC	Superficial recurrent BCC	Clinical forms: Morpheaform or ill-defined
Nodular primary BCC when : <1 cm in intermediate risk area <2 cm in low risk area	Nodular primary BCC when : <1 cm in high risk area >1 cm in intermediate risk area >2 cm in low risk area	Nodular primary BCC when: >1 cm in high risk area
Pinkus tumor BCC		Histological forms: Aggressive Recurrent forms

Per le forme a basso rischio, se la presentazione clinica è a tipo BCC superficiale, oltre all’asportazione chirurgica potranno essere considerate opzioni di terapia topica non invasiva quali imiquimod o la PDT. Qualora invece la presentazione clinica è di tipo nodulare, l’asportazione chirurgica o eventualmente il curettage sono i trattamenti da considerare. Per le forme invece a rischio intermedio o alto, l’opzione di scelta è sempre chirurgica eventualmente con tecnica di Mohs. Per le forme recidivanti analogamente l’opzione resta quella chirurgica.

Altri fattori da tenere in considerazione nel processo decisionale per il trattamento del carcinoma basocellulare sono l’età, le comorbidità ed il numero delle lesioni presenti. In pazienti con lesioni multiple (anche nell’ambito quindi della sindrome di Gorlin-Goltz), si potrà procedere a asportazione chirurgica della o delle lesioni a maggior rischio, trattando invece quelle a basso rischio almeno in prima linea in maniera più conservativa per evitare sequele chirurgiche più severe in presenza di asportazioni multiple.

#### Bibliografia

1. Trakatelli M, Morton C, Nagore E, Ulrich C, Del Marmol V, Peris K, Basset-Seguín N; BCC subcommittee of the Guidelines Committee of the European Dermatology Forum. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. *Eur J Dermatol*. 2014 May-Jun;24(3):312-29. doi: 10.1684/ejd.2014.2271.
2. Dandurand M, Petit T, Martel P, Guillot B. Management of basal cell carcinoma in adults: Clinical practice guidelines. *Eur J Dermatol* 2006;16:394-401.
3. Telfer NR, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2008;159:35-48.
4. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005;353:2262-9.

**QUESITO 5: In pazienti con carcinoma basocellulare operabile, è indicata un'escissione con margini  $\geq 3$  mm rispetto a  $< 3$  mm?**

**RACCOMANDAZIONE:**

In pazienti con carcinoma basocellulare operabile un'escissione con margini  $\geq 3$  mm dovrebbe essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione rispetto a margini  $< 3$  mm.

**FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: POSITIVA FORTE**

Alcuni carcinomi basocellulari possono essere caratterizzati da un pattern di crescita irregolare contraddistinto da proiezioni digitiformi che possono risultare difficilmente visibili all'esame clinico diretto. Per tale ragione l'escissione chirurgica del carcinoma basocellulare non morfeiforme di dimensioni uguali o inferiori a 2 cm, dovrebbe mantenere un margine di resezione chirurgica di 4 mm. Laddove invece le tecniche ricostruttive sono più complesse (sedi difficili) la resezione dovrebbe avvenire con un margine libero di almeno 3 mm. Tali indicazioni permettono di ottenere una minore percentuale di recidiva della malattia e una minore percentuale di escissioni incomplete. Suddetti dati sono stati estrapolati dalla letteratura e, in particolare, dall'analisi sistematica di Gulleth che ha esaminato gli studi presenti in letteratura sui carcinomi basocellulari non morfeiformi primitivi e non precedentemente radiotrattati ed ha evidenziato un gradiente dose risposta tra i margini di escissione chirurgica e la percentuale di recidiva. Per quanto riguarda i carcinomi basocellulari morfeiformi non esistono evidenze scientifiche definitive che ne definiscano un margine di escissione validato. Evidenziando in letteratura una mancanza di consenso, l'opinione degli esperti raccomanda i 4 mm di margine anche in tali lesioni.

La scelta della raccomandazione si è basata sulla meta-analisi pubblicata nel 2010 da Gulleth et al che considerava 16,066 lesioni su 10,261 pazienti osservati in 37 studi. I criteri di selezione degli studi si sono basati sulla qualità e sulla presenza di dati riguardanti i margini di escissione, i valori di sicurezza per i margini, la percentuale di recidiva dei basaliomi e la dimensione delle lesioni. I criteri specifici d'inclusione degli studi riguardavano i dati sui margini di escissione chirurgica, i dati anatomopatologici, la chirurgia di Mohs e le case series di resezioni in più tempi. I criteri di esclusione specifici degli studi considerati nella meta analisi riguardavano dati su carcinomi basocellulari recidivi, lesioni precedentemente radiotrattate, reviews narrative e carcinomi basocellulari morfeiformi. In generale le lesioni esaminate avevano una dimensione media di circa 11,7 mm +/- 5,9 mm, variando da 3 a 30 mm e i margini chirurgici misuravano in media 3.9 mm +/- 1.4 mm variando da 1 a 10 mm.

La nostra revisione della letteratura aveva come obiettivo il confronto dei margini di resezione chirurgica maggiori o uguali a 3 mm e minori di 3 mm. Gli outcomes da noi definiti come essenziali riguardavano la percentuale di recidiva (outcome di beneficio) e i danni estetici morfofunzionali (outcome di danno). Outcomes di beneficio considerati importanti sono stati l'effetto cosmetico espresso come qualità estetica della soluzione riparativa e l'accuratezza diagnostica patologica. Le complicanze chirurgiche cicatriziali quali la cicatrizzazione ipertrofica o retraente, il cheloide o la diastasi della ferita chirurgica sono stati considerati come importanti outcomes di danno.

La meta-analisi di Gulleth et al ha evidenziato un rischio relativo (RR) di 1,60 quanto si comparava l'escissione del carcinoma basocellulare a 3 mm di cute sana visibile rispetto a 4 mm, pari a 15 recidive in più ogni 1000 lesioni asportate (da 1 in più a 37 in più), e di 2,40 per quanto riguarda l'escissione a 2 mm rispetto ai 4 mm, pari a 55 recidive in più ogni 1000 lesioni (da 27 in più a 97 in più). Sull'accuratezza diagnostica patologica, sull'effetto cosmetico e sulle complicanze chirurgiche cicatriziali, non è stato possibile estrapolare dati in quanto deficitari.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
10	0	0	0	10	0	0

**Implicazioni per le ricerche future:**

Analisi particolare del comportamento del carcinoma basocellulare nella variante istologica morfeiforme in rapporto ai millimetri di escissione raccomandabili comparati alla percentuale di recidive o ad asportazioni incomplete

**Qualità delle Evidenze.** La qualità delle evidenze è stata giudicata **MODERATA** per i seguenti motivi:

Non è stato possibile valutare il rischio di bias della meta-analisi a causa della mancanza di informazioni necessarie per giudicarlo. Inoltre, non è stato possibile valutare la coerenza dei risultati tra gli studi inclusi in quanto non è stata riportata la misura dell'indice dell'eterogeneità. Tuttavia, data la natura osservazionale degli studi inclusi, la qualità generale delle evidenze è stata considerata moderata.

**Qualità globale delle evidenze: MODERATA**

**Bibliografia**

Gulleth Y1, 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 Oct;126(4):1222-31

**QUESITO 6: La chirurgia di Mohs è raccomandata rispetto alla escissione semplice in pazienti con carcinoma basocellulare ricorrente o ad alto rischio di recidiva?**

**RACCOMANDAZIONE:**

La chirurgia di Mohs può essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione rispetto all'escissione semplice in pazienti con carcinoma basocellulare ricorrente o ad alto rischio di recidiva.

Forza della raccomandazione: **POSITIVA DEBOLE**

Il paziente con carcinoma basocellulare recidivante o ad alto rischio per aggressività o localizzazione, in quanto soggetto a maggior probabilità di recidiva e di escissione incompleta, potrebbe essere sottoposto ad asportazione mediante chirurgia di Mohs vera (MMS) qualora la stessa avvenga in centri specializzati e competenti. In letteratura non esistono evidenze scientifiche dirimenti la maggiore efficacia della chirurgia di Mohs rispetto alla chirurgia tradizionale nelle recidive o nei carcinomi ad alto rischio, ma si ritiene che possa essere considerata una buona scelta terapeutica in casi ben selezionati (carcinomi avanzati aggressivi, plurirecidivi e in aree anatomiche nobili o ad alta funzionalità). Tali affermazioni sono state estrapolate da studi clinici caso controllo randomizzati su carcinomi basocellulari localizzati al volto. Si rileva come i dati estrapolati dalla letteratura affermino come il costo medio per l'escissione di carcinomi basocellulari primitivi sia 1248 euro per MMS e 990 euro per l'escissione semplice e, nei carcinomi basocellulari recidivi, di 1248 per MMS e 1043 euro per la chirurgia tradizionale. Il carcinoma basocellulare avanzato ricorrente potrebbe giovare di terapia con Vismodegib i cui costi, valutabili in circa 5000 euro al mese per tutta la durata della vita, sono molto più alti rispetto all'investimento per una chirurgia di Mohs vera.

In letteratura sono presenti tre principali studi clinici randomizzati di cui abbiamo analizzato i risultati. Lo studio del 2014 di Loo V.E. et al analizzava 363 pazienti con 397 tumori primitivi, i dati sul follow-up a 10 anni, però riguardavano solamente 140 (35,3%) dei 397 tumori trattati in 129 pazienti. In tale studio i pazienti selezionati presentavano almeno un basalioma primitivo di dimensione maggiore o uguale 1 cm allocato nella zona H o d'istotipo aggressivo, o basaliomi recidivi del volto (sia prime sia seconde recidive). Lo studio di Mosterd K. Et al del 2008 prendeva in considerazione 408 basaliomi primitivi (204 allocati alla chirurgia tradizionale e 204 alla MMS, di questi 68 pazienti con 78 basaliomi primitivi non sono stati randomizzati) e 204 basaliomi recidivi (102 allocati alla chirurgia tradizionale e 102 alla chirurgia di Mohs, di questi 42 pazienti con 42 basaliomi recidivi non sono stati randomizzati). Per quanto riguarda le lesioni primitive 251 pazienti (129 basaliomi per la MMS e 141 basaliomi per la chirurgia tradizionale) hanno completato il follow-up a 5 anni e, per quanto riguarda le lesioni recidive, 137 pazienti (75 basaliomi per la MMS e 59 basaliomi per la chirurgia tradizionale) hanno completato il follow-up a 5 anni. I pazienti considerati nello studio presentavano almeno un carcinoma basocellulare non precedentemente trattato a livello del volto di 1 cm di diametro o superiore, localizzato nella zona H o un carcinoma basocellulare primitivo del volto d'istotipo aggressivo (morfeiforme, micronodulare, trabecolare, infiltrativo o basosquamoso); sono stati analizzati inoltre pazienti con almeno un basalioma del volto recidivo (sia prima sia seconda recidiva). Il terzo studio considerato, Smeets N.W.J. et al del 2004, esaminava 408 basaliomi primitivi (204 allocati alla chirurgia tradizionale e 204 alla MMS, di questi 68 pazienti con 78 basaliomi primitivi non sono stati randomizzati) e 204 basaliomi recidivi (102 allocati alla chirurgia tradizionale e 102 alla chirurgia di Mohs, di questi 42 pazienti con 42 basaliomi recidivi non sono stati randomizzati). Per quanto riguarda le lesioni primitive 160 basaliomi trattati con MMS e 171 basaliomi trattati con chirurgia tradizionale hanno completato il follow-up a 30 mesi mentre per quanto riguarda le lesioni recidive 95 basaliomi trattati con MMS e 93 basaliomi trattati con chirurgia tradizionale hanno completato il follow-up a 18 mesi. I pazienti considerati presentavano almeno un carcinoma basocellulare non precedentemente trattato a livello del volto di dimensioni uguali o maggiori di 1 cm di diametro localizzato nella zona H o un carcinoma basocellulare primitivo del volto d'istotipo aggressivo (morfeiforme, micronodulare, trabecolare, infiltrativo o basosquamoso) o un basalioma del volto recidivo (sia prima sia seconda recidiva). In tutti e tre gli studi, i pazienti che presentavano un'aspettativa di vita inferiore ai 3 anni sono stati esclusi e tutte le lesioni trattate sono state confermate istologicamente mediante biopsia incisionale.

Il nostro obiettivo è stato valutare la maggiore efficacia della chirurgia di Mohs rispetto alla chirurgia tradizionale nella cura di carcinomi basocellulari recidivi o ad alto rischio di recidiva e ci siamo basati sull'analisi di multipli outcomes di beneficio (essenziali: percentuale di recidiva, percentuale di trattamenti radicali evidenziata dai margini liberi all'esame istologico; importanti: numero di re-interventi) e di danno (essenziale: durata intervento; importante: esiti cicatriziali e funzionali).

Per quanto concerne la percentuale di recidive, lo studio di Loo E.v. et al mostrava, con follow-up medio di 10 anni, un RR di 0,27 (da 0,08 a 0,94 con 95% CI) per la chirurgia di Mohs rispetto alla chirurgia tradizionale il cui effetto si traduceva in 8 recidive in meno ogni 100 basaliomi asportati (da 1 in meno a 10 in meno con 95% CI). Per quanto riguarda la percentuale d'interventi radicali, Smeets N.W.J. et al hanno evidenziato un RR di 1,12 (da 0,95 a 1,32 con 95% CI), cioè 8 interventi radicali in più nella chirurgia di Mohs rispetto alla chirurgia tradizionale ogni 100 interventi (da 3 in meno a 22 in più con 95% CI). Le complicazioni dopo il trattamento sono state valutate da Mosterd K. et al. nello studio del 2008 che ha considerato un follow-up medio di 5 anni. In questo studio il RR tra la MMS e la chirurgia tradizionale è 0,43 (da 0,20 a 0,94 con 95% CI), vale a dire 11 complicanze in meno ogni 100 interventi (da 1 in meno a 15 in meno con 95% CI). Il numero d'interventi secondari e la durata degli interventi non sono stati valutati dagli studi.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
0	10	0	0	10	0	0

#### Implicazioni per le ricerche future:

È emersa dalla discussione la necessità di accreditare sul territorio nazionale italiano centri di riferimento che eseguano la chirurgia di Mohs vera, come riferimento sicuro, considerata la domanda in aumento.

#### Qualità delle Evidenze

La qualità delle evidenze è stata giudicata **MOLTO BASSA** per i seguenti motivi:

Lo studio presentava alcuni limiti metodologici: alto rischio di detection e attrition bias legati, rispettivamente, all'assenza di cieco per lo sperimentatore che ha valutato gli outcome soggettivi alla cospicua perdita di pazienti al follow-up. Inoltre i risultati sono stati considerati, in generale, imprecisi in quanto non è stato possibile effettuare l'intention to treat analysis pianificata inizialmente in quanto 13 pazienti non hanno effettuato il trattamento dopo la randomizzazione. Inoltre, non è stata dimostrata la differenza tra i due trattamenti ipotizzata per l'endpoint primario dello studio.

**Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA**

#### Bibliografia

1. Loo v.E. et al. "Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: A randomized clinical trial with 10 years follow-up". *European Journal of Cancer* (2014) 50, 3011-3020
2. Mosterd K. et al. "Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: A prospective randomized controlled trial with 5-years' follow-up". *Lancet Oncology* 2008; 9:1149-56
3. Smeets N.W.J. et al. "Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: randomized controlled trial". *Lancet* 2004; 364: 1766-72

**QUESITO 7: Nei soggetti con carcinoma basocellulare, è raccomandabile l'elettrochemioterapia rispetto alla chirurgia e/o radioterapia?**

**RACCOMANDAZIONE:** L'elettrochemioterapia vs. chirurgia e/o radioterapia non dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione in soggetti con BCC

**FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: NEGATIVA DEBOLE**

Gli outcome di beneficio considerati dal panel per esprimere la raccomandazione sono la percentuale di recidive, il tasso di risposte complete, la sopravvivenza globale e libera da recidiva, e la soddisfazione soggettiva del paziente. Gli esiti cicatriziali, il dolore, le infezioni, la percentuale di eventi avversi di tutti i gradi e di grado 3-5, e la loro durata, sono stati presi in considerazione come outcome di danno.

Non sono stati riscontrati studi che rispondano al quesito, eccetto un abstract (Clover *et al.* 2016) di uno studio randomizzato di elettrochemioterapia (ECT) *versus* chirurgia standard, di cui non è stato possibile trovare la pubblicazione *in extenso* dei dati. Non si è quindi potuti procedere all'estrazione dei dati utili dall'abstract e non si è potuto valutare il rischio di bias. Per questa ragione, il panel non ha potuto esprimere un giudizio sull'impatto dell'intervento di interesse nei confronti della chirurgia, e il bilancio dei rischi/beneficio è risultato incerto.

Non risulta una probabile incertezza o variabilità riguardo a come la popolazione valuti gli outcome analizzati. L'intervento risulta probabilmente implementabile nei vari centri e accettabile dagli stakeholders; tuttavia, ad oggi, potrebbe avere un impatto, seppur lieve, sull'equità di accesso al trattamento, non essendo la metodica equamente distribuita sul territorio nazionale.

Considerazioni sui sottogruppi di pazienti

La metodica può essere presa in considerazione come alternativa alla chirurgia ed alla radioterapia in casi selezionati di BCC, in particolare nel volto, in sede perioculare e nasale, oppure in caso di numerose lesioni. Vi sono infatti prove crescenti sull'efficacia dell'elettrochemioterapia nel trattamento dei carcinomi basocellulari avanzati e recidivi nella regione testa collo. In particolare sono segnalati in letteratura ottimi risultati nelle lesioni della cute palpebrale e perioculare, dove la chirurgia potrebbe causare esiti cicatriziali non accettabili dai pazienti (Kis E.G., *et al.* 2019).

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
0	7	0	0	6	1	0

**Implicazioni per le ricerche future:** il panel ha rilevato la necessità di condurre studi clinici prospettici randomizzati per definire meglio il ruolo dell'ECT nei confronti delle metodiche standard.

**Qualità globale delle evidenze: OPINIONE ESPRESSA DAL PANEL**

**Bibliografia**

Colombo G.L. et al. Cost-effectiveness analysis of electrochemotherapy with the Cliniporator trade mark vs other methods for the control and treatment of cutaneous and subcutaneous tumors. *Ther Clin Risk Manag.* 2008 Apr;4(2):541-8.



## 6. Il ruolo della radioterapia

### 6.1 Indicazioni a radioterapia

La radioterapia esclusiva dovrebbe essere considerata come opzione terapeutica nel trattamento dei carcinomi basocellulari della cute quando si tratta di lesioni inoperabili, di lesioni presenti in sedi critiche del volto (es. palpebra, canto mediale dell'occhio, naso o orecchio) per cui la chirurgia avrebbe un risultato estetico inaccettabile per la qualità della vita del paziente (1), oppure ancora quando si tratta di pazienti anziani o fragili, con limitata aspettativa di vita, o di pazienti affetti da molteplici e importanti comorbidità con limitate opzioni terapeutiche (2, 3). La radioterapia adiuvante dovrebbe essere considerata come proposta terapeutica per i pazienti affetti da carcinomi basocellulari operati nel caso di presenza di malattia localmente avanzata, quindi T4 con estesa invasione dell'osso e dei tessuti molli, quando permangono margini positivi dopo multiple resezioni chirurgiche, se presente interessamento linfonodale o interessamento perineurale clinicamente evidente (4). Fatta eccezione per le situazioni appena citate, la radioterapia adiuvante per i carcinomi basocellulari operati non dovrebbe essere considerata, visto il basso rischio di recidiva di questa malattia; nei casi con margini istologici positivi dopo un solo approccio chirurgico o con focale invasione della cartilagine dovrebbe essere indicato in prima istanza uno stretto follow-up seguito da chirurgia di salvataggio (5).

### 6.2 Controindicazioni alla radioterapia

La radioterapia è generalmente controindicata nei pazienti con malattie genetiche, quale lo Xeroderma Pigmentosum, o con malattie del connettivo, quali Lupus o Sclerodermia (6)

### 6.3 Risultati

In letteratura 3 ampi studi retrospettivi hanno valutato la radioterapia esclusiva come opzione terapeutica di prima intenzione per i carcinomi basocellulari del volto. Si tratta di dati provenienti da una popolazione complessiva di 3609 pazienti, che indipendentemente dalla tecnica radioterapica o dalla schedula di frazionamento impiegata, hanno evidenziato una percentuale di cura a 5 anni del 96% (Finizio et al, 7), del 95.8% (Cognetta et al, 8) e del 94.8% (Schulte et al, 9).

### 6.4 Tecniche di irradiazione

I carcinomi basocellulari della cute sono irradiati con diverse tecniche, impiegando fotoni di bassa energia dell'ordine dei Kv, oppure con elettroni con ordine di energia di 4-12 MeV, oppure ancora con brachiterapia interstiziale (10-11) o con tecniche a più elevata conformazione (3D-CRT o IMRT). L'energia da utilizzare viene valutata sulla base dello spessore della lesione, la cui definizione può essere stabilita mediante l'ausilio di ecografia o TC, mentre il volume viene definito clinicamente assicurandosi di includere il T con un margine di 1 cm per le lesioni di circa 2 cm di diametro oppure di 1.5 cm per le lesioni di diametro maggiore (3). I margini devono essere ulteriormente personalizzati quando si tratta di lesioni anatomicamente specifiche, come la piega naso-labiale o l'area preauricolare, per la tendenza all'infiltrazione profonda e periferica di queste sedi.

## 6.5 Frazionamento

Numerosi schemi di frazionamento della dose sono riportati in letteratura, con schedule di ipofrazionamento con somministrazione di 35 Gy in 5-7 frazioni 3 volte alla settimana (8) o 25-30 Gy in 5-6 frazioni settimanali (2, 3), di ipofrazionamento moderato con somministrazione di 45 Gy in 9 sedute in 3 settimane (9), oppure ancora mediante frazionamento standard (12).

## 6.6 Effetti collaterali

Durate il trattamento radioterapico compaiono effetti collaterali acuti a carico della cute irradiata responsivi a terapia topica specifica. In fase tardiva compaiono discromia e teleangectasie, o l'epilazione dell'area irradiata, evento raro sono le necrosi cutanee e le condriti. Gli effetti collaterali e la loro intensità sono legati alla sede ed alla dimensione del T, al frazionamento di dose utilizzato ed alla dose totale raggiunta

### Bibliografia

1. Caccialanza M, Piccinno R, Moretti D, Rozza M; Radiotherapy of carcinomas of the skin overlying the cartilage of the nose: results in 405 lesions. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 462-5.
2. Russi EG, Pelissero A, Melano A, Fillini C, Vigna Taglianti R, Gianello L, Lucio F, Settineri N, Santacaterina A, Pontoriero A, Iatì G, Pergolizzi S; Facial basal cell carcinomas in elderly frail patients treated with low total-dose radiotherapy. *Anticancer Res.* 2015; 73: 4949-53.
3. Pelissero A, Russi EG, Melano A, Fillini C, Vigna Taglianti R, Gianello L, Settineri N, Lucio F, Girolomoni G, Pergolizzi S; Facial basal cell carcinomas treated with hypo-fractionated radiotherapy: a retrospective analysis in 117 elderly patients. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 166-8.
4. Jackson JE, Dickie GJ, Wiltshire KL et al; Radiotherapy for perineural invasion in cutaneous head and neck carcinomas: toward a risk-adapted treatment approach. *Head Neck* 2009; 31(5): 604-610.
5. Lott DG, Manz R, Koch C, Lorenz RR; Aggressive behavior of nonmelanocytic skin cancers in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2010; 90(6): 683-687.
6. Voss N, Kim-Sing C; Radiotherapy in the treatment of dermatologic malignancies. *Dermatol Clin* 1998; 16: 313-320.
7. Finizio L, Vidali C, Calacione R, Beorchia A, Trevisan G; What is the current role of radiation therapy in the treatment of skin carcinomas? *Tumori*; 2002; 88: 48-52.
8. Cognetta AB, Howard BM, Heaton HP, Stoddard ER, Hong HG, Green WH; Superficial x-ray in the treatment of basal and squamous cell carcinomas: a viable option in select patients. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 1235-1241.
9. Schulte KW, Lippold A, Auras C, Bramkamp G, Breitkopf C, Elsmann HJ, Habenicht EM, Jasnoc V, Muller-Pannes H, Rupprecht R, Suter L; Soft x-ray therapy for cutaneous basal cell and squamous cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 993-1001.
10. Rio E, Bardet E, Ferron C, Peuvrel P, Supiot S, Campion L, De Montreuil CB, Mahe MA, Dreno B; Interstitial brachytherapy of periorificial skin carcinomas of the face: retrospective study of 97 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 753-757.



11. Kregli M, Masini L, Comioli L, et al. Interstitial brachithery for eyelid carcinoma. Outcome analysis in 60 patients: Strahlentherapie und Onkologie 2014; 190: 245-249.
12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Basal cell and Squamous cell Skin Cancers. National Comprehensive Cancer Network, Inc; 2016. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nmsc.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf).

**QUESITO 8: Nei pazienti con carcinoma basocellulare non ricorrente e operabile, la chirurgia è raccomandata rispetto alla radioterapia?**

**RACCOMANDAZIONE:**

Nei pazienti con carcinoma basocellulare primitivo e operabile, la chirurgia dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto alla radioterapia.

**FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: POSITIVA FORTE**

In letteratura è pubblicato un solo studio clinico randomizzato che confronta chirurgia e radioterapia in questo contesto clinico. Nello studio (Avril et al. 1997) sono stati arruolati 347 pazienti affetti da carcinoma basocellulare della cute del volto di dimensioni inferiori a 4 cm sottoposti a chirurgia esclusiva con tecnica Mohs (174 pazienti) o in alternativa radioterapia (173 pazienti). Dopo un follow-up medio di 41 mesi, la percentuale di recidiva locale con la chirurgia era del 0.7% (95% CI, range 0.1-3.9%) mentre con la radioterapia era del 7.5% (95% CI, range 4.2-13.1%), con HR 0.18 (0.06 – 0.56, 95% CI) e con RR 0.12 (0.02-0.98, 95% CI). Nel gruppo della radioterapia il 55% dei pazienti è stato trattato con brachiterapia, il 33% con terapia da contatto e il 12% con tecnica standard. I risultati cosmetici definiti come “buoni” si sono raggiunti nel 87% dei pazienti trattati con chirurgia vs il 69% dei pazienti trattati con radioterapia. Per i pazienti trattati con chirurgia gli effetti collaterali, come la retrazione cicatriziale, erano più accentuati durante il primo anno di follow-up per poi diminuire progressivamente; dopo radioterapia gli effetti collaterali più frequentemente registrati erano discromie cutanee e telenagectasie che tendevano a rimanere stabili durante i successivi mesi di follow-up.

Lo studio ha dimostrato un vantaggio per la chirurgia nell'endpoint del controllo locale di malattia per i carcinomi basocellulari del volto operati inferiori a 4 cm di diametro. La qualità del confronto può essere in parte inficiata dalle tecniche radioterapiche utilizzate, in parte attualmente superate. E' importante ottenere un esame istologico prima di iniziare un trattamento radioterapico.

Il panel ha ritenuto accettabile, equo e fattibile, proporre la chirurgia come intervento di prima intenzione nei carcinomi basocellulari della cute operabili rispetto alla radioterapia esclusiva.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
10	0	0	0	10	0	0

**Implicazioni per le ricerche future:** esplorare la possibilità di confermare questi risultati in studi randomizzati con maggiore qualità delle evidenze

**Qualità delle Evidenze**

La qualità delle evidenze è stata giudicata **MODERATA** per i seguenti motivi:

Lo studio presentava un alto rischio di performance bias dovuto all'assenza di cieco e alla possibilità, da parte del radioterapista oncologo, di scegliere la tecnica di irradiazione e le dosi da erogare

**Qualità globale delle evidenze: MODERATA**

Bibliografia

1. Avril MF, Auperin A, Margulis A, Gerbaulet A, Duvillard P, Benhamou E, Guillaume JC, Chalon R, Petit JY, Sancho-Garnier H, Prade M, Bouzy J, Chassagne D. Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. Br J Cancer. 1997;76(1):100-6.

**QUESITO 9a: Nei pazienti con carcinoma basocellulare non ricorrente e operabile, la chirurgia è raccomandata rispetto ad imiquimod?**

**RACCOMANDAZIONE:** In pazienti con carcinoma basocellulare non ricorrente e operabile, la chirurgia dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto ad imiquimod

**FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: POSITIVA FORTE**

I risultati degli studi hanno infatti documentato la superiorità della chirurgia testimoniando tuttavia un prolungato beneficio clinico mantenuto a 5 anni anche nel gruppo trattato con imiquimod. Tale opzione terapeutica, associata anche a un minor riscontro di alcuni effetti collaterali quali dolore (la chirurgia tuttavia presenta una significativa minor incidenza di altri effetti collaterali quali sequele cicatriziali e sanguinamento), può quindi essere presa in considerazione per selezionati casi di carcinoma basocellulare quali quelli “a basso rischio” clinicamente superficiali, o in pazienti anziani con significative comorbidità, o in presenza di lesioni multiple.

Il trattamento di prima linea che deve sempre essere considerato per tutti i casi di carcinoma basocellulare è sicuramente l'asportazione chirurgica.

Tuttavia, in base alla presenza di specifici fattori che si sono dimostrati predittivi rispetto al decorso clinico, si possono individuare gruppi prognostici in cui possono essere considerate opzioni di terapia differenti.

In particolare i fattori prognostici sono costituiti da:

- Dimensioni del tumore (maggiori dimensioni implicano un maggior rischio di recidiva)
- Sede del tumore (le zone da alto rischio includono il naso e le aree peri-orificali del viso, le zone a rischio intermedio sono costituite dalla fronte, guance, mento, cuoio capelluto e collo, le zone a basso rischio gli arti e il tronco)
- Definizione dei margini (lesioni con margini scarsamente differenziabili clinicamente sono a maggior rischio)
- Tipo istologico (forme aggressive includono la varietà morfeiforme, quella infiltrante e le forme metatipiche) o aspetti istologici aggressivi (invasione perineurale)
- Recidiva dopo precedenti trattamenti
- Immunosoppressione: ruolo prognostico non completamente definito

In base alla distribuzione di tali fattori prognostici, ogni lesione può essere classificata come a maggiore o minore rischio. Le linee guida hanno pertanto proposto il concetto di lesioni “a basso” o “alto rischio” (Trakatelli et al. 2014; Telfer 2008; Rubin 2005) le linee guida francesi hanno anche introdotto il concetto di “rischio intermedio” (Dandurand 2006).

Lo studio denominato SINS (Surgery versus Imiquimod for Nodular and Superficial basal cell carcinomas) è uno studio randomizzato di fase 3 comparativo (non inferiorità) a gruppi paralleli sviluppato attraverso tre pubblicazioni. La prima (Ozolins 2010; Trials 2010, 11:42) riguarda la descrizione dello studio e gli aspetti metodologici; la seconda (Bath-Hextall 2014, Lancet Oncol 2014; 15:96-105) riporta i risultati ad un follow-up di 3 anni; la terza (Williams H.C., Journal of Investigative Dermatology 2017;137:614-619) riporta il follow-up a 5 anni.

Lo studio ha arruolato un totale di 501 pazienti che venivano randomizzati di cui 401 inclusi nel modified “intention-to-treat-group” a 3 anni.

I criteri di inclusione prevedevano l'inserimento di pazienti con carcinoma basocellulare superficiale o nodulare (escluso quindi morfeiforme) non trattato e non recidivato localizzato in sedi “low-risk” (escluse quindi naso, orecchio, palpebra, sopracciglia e tempie). Tutte le lesioni incluse presentavano un diametro inferiore a 2 cm.

Lo studio si proponeva di valutare l'efficacia del trattamento con imiquimod topico 5% rispetto alla chirurgia). Il trattamento con imiquimod veniva applicato per 6 settimane in caso di carcinoma basocellulare superficiale o 12 settimane per i carcinomi nodulari; per quanto riguarda invece l'asportazione chirurgica veniva effettuata con margine libero di 4 mm.

L'end-point primario era costituito dalla percentuale di pazienti che ottenevano il successo clinico definito come l'assenza di segni di recidiva a 3 anni dall'inizio del trattamento. Una successiva analisi ha anche valutato il parametro a 5 anni di follow-up.

I dati dello studio sono stati valutati per questa indicazione anche in termini di percentuali di risposta, percentuali di recidiva, time to recurrence, esiti cosmetici (cicatrice), sequele acute e croniche, tossicità globali

Un totale di 501 pazienti venivano randomizzati di cui 401 inclusi nel modified “intention-to-treat-group” a 3 anni. I risultati pubblicati nel 2014 su Lancet Oncol evidenziavano come la percentuale di pazienti con successo clinico risultasse 98% nel gruppo chirurgia e 84% nel gruppo imiquimod (RR=0,84). Non venivano riscontrate differenze significative tra i due gruppi in termini di eventi avversi o outcomes cosmetici. Le

conclusioni erano quindi che la chirurgia era comunque il trattamento da preferire tuttavia imiquimod è da considerare un trattamento utile e proponibile in pazienti con carcinomi basocellulari “low-risk” in base alle condizioni e preferenze del paziente, sede e dimensioni della lesione e numero di lesioni. In un update ad un follow-up di 5 anni (Journal Investigative Dermatology 2017) venivano confermati i risultati emersi con follow-up inferiore, con un beneficio clinico per la chirurgia del 97.7% e di imiquimod del 82.5% (RR=0,84). I risultati quindi confermavano la superiorità della chirurgia ma dall'altra parte testimoniavano anche il prolungato beneficio clinico mantenuto a 5 anni anche nel gruppo trattato con imiquimod.

Per quanto riguarda le percentuali di recidiva, è stato documentato un RR di 0,21 (0,05-0,94) a favore della chirurgia (4 recidive in meno su 100 pazienti trattati). Per quanto riguarda gli eventi avversi, esiti cicatriziali non eccellenti sono stati riscontrati nel 16,4% dei pazienti trattati con chirurgia e nel 34.7% dei pazienti trattati con imiquimod (RR=0,47; 0,31-0,70), sequele acute come disagio rispettivamente nel 7% e 9.6% (RR 0,72; 0,39-1,33), sanguinamento nel 3,5% e 8,4% (RR 0,41; 0,19-0,92). al contrario dolore nella sede di lesione è stato riscontrato più frequentemente in associazione alla chirurgia (7,4% versus 4,8%; RR 1,54; 0,75-3,15), così come il gonfiore (8,3% vs 4%; RR 2,07; 0,98-4,35).

I risultati dello studio hanno documentato quindi la superiorità della chirurgia testimoniando tuttavia un prolungato beneficio clinico mantenuto a 5 anni anche nel gruppo trattato con imiquimod. Tale opzione terapeutica, associata anche a un minor riscontro di alcuni effetti collaterali quali dolore (la chirurgia tuttavia presenta una significativa minor incidenza di altri effetti collaterali quali sequele cicatriziali e sanguinamento), può quindi essere presa in considerazione per selezionati casi di carcinoma basocellulare quali quelli “a basso rischio” clinicamente superficiali, o in pazienti anziani con significative comorbidità, o in presenza di lesioni multiple.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
10	0	0	0	10	0	0

**Implicazioni per le ricerche future:** l'efficacia clinica dei due trattamenti potrebbe essere valutata in coorti ancora più selezionate di pazienti considerando ad esempio solo carcinomi basocellulari superficiali e in sedi “non capo-collo”

#### Qualità delle Evidenze

La qualità delle evidenze è stata giudicata **MOLTO BASSA** per i seguenti motivi: Lo studio presentava alcuni limiti metodologici: un alto rischio di attrition bias dovuto alla cospicua perdita di pazienti al follow-up in entrambi i bracci. E' stato discusso un possibile rischio di performance bias dovuto all'assenza di cieco; tuttavia gli autori stessi si erano posti il problema chiaramente la presenza della cicatrice e l' differente tipologia di trattamento non poteva consentire uno studio in cieco, nel lavoro è riportato che comunque gli statistici erano “masked to allocation”. Inoltre, i risultati sono stati considerati imprecisi in quanto l'analisi è stata effettuata sulla popolazione intention to treat modificata (24% in meno rispetto alla popolazione randomizzata) Infine, lo studio non ha dimostrato la non inferiorità.

**Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA**

#### Bibliografia

1. Trakatelli M, Morton C, Nagore E, Ulrich C, Del Marmol V, Peris K, Basset-Seguin N; BCC subcommittee of the Guidelines Committee of the European Dermatology Forum. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. Eur J Dermatol. 2014 May-Jun;24(3):312-29. doi: 10.1684/ejd.2014.2271.
2. Dandurand M, Petit T, Martel P, Guillot B. Management of basal cell carcinoma in adults: Clinical practice guidelines. Eur J Dermatol 2006;16:394-401.
3. Telfer NR, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. Br J Dermatol 2008;159:35-48.
4. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. N Engl J Med 2005;353:2262-9.
5. Ozolins M, Williams HC, Armstrong SJ, Bath-Hextall FJ. The SINS trial: a randomised controlled trial of excisional surgery versus imiquimod 5% cream for nodular and superficial basal cell carcinoma. Trials. 2010 Apr 21;11:42. doi: 10.1186/1745-6215-11-42.
6. Williams HC, Bath-Hextall F, Ozolins M, Armstrong SJ, Colver GB, Perkins W, Miller PS; Surgery Versus Imiquimod for Nodular and Superficial Basal Cell Carcinoma (SINS) Study Group. Surgery Versus 5% Imiquimod for Nodular and Superficial Basal Cell Carcinoma: 5-Year Results of the SINS Randomized Controlled Trial. J Invest Dermatol. 2017 Mar;137(3):614-619. doi: 10.1016/j.jid.2016.10.019. Epub 2016 Dec 5.
7. Bath-Hextall F, Ozolins M, Armstrong SJ, Colver GB, Perkins W, Miller PS, Williams HC; Surgery versus Imiquimod for Nodular Superficial basal cell carcinoma (SINS) study group. Surgical excision versus imiquimod 5% cream for nodular and superficial basal-cell carcinoma (SINS): a multicentre, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2014 Jan;15(1):96-105. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70530-8. Epub 2013 Dec 11.

<b>QUESITO 9b: Nei pazienti con carcinoma basocellulare non ricorrente e operabile, la chirurgia è raccomandata rispetto al fluorouracile topico?</b>						
<b>RACCOMANDAZIONE:</b> Nei pazienti con carcinoma basocellulare non ricorrente e operabile, la chirurgia dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto al fluorouracile topico						
<b>FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: POSITIVA FORTE</b>						
<p>Non sono stati evidenziati dati in letteratura che riportino evidenze documentate di attività terapeutica significativa per il 5-fluoro-uracile topico (oltretutto non disponibile in Italia per uso commerciale al di fuori di preparazioni galeniche effettuate da singole farmacie) rispetto alla chirurgia.</p> <p>In letteratura è disponibile tuttavia uno studio randomizzato multicentrico controllato single blind di non inferiorità (Arits, 2013) che confronta l'efficacia terapeutica della terapia fotodinamica rispetto a imiquimod e 5-fluoro-uracile topico nel trattamento di pazienti con carcinoma basocellulare superficiale confermato istologicamente. Lo studio ha arruolato 601 pazienti e la percentuale di pazienti con regressione completa della neoplasia a 3 e 12 mesi è stata 72,8% nei casi trattati con terapia fotodinamica, 83,4% nei casi trattati con imiquimod e 80,1% con fluoro-uracile topico, con una differenza significativa solo a favore di imiquimod rispetto alla terapia fotodinamica. Anche l'update della casistica dopo un follow-up di tre anni conferma come imiquimod sia superiore alla terapia fotodinamica, mentre il 5-fluoro-uracile non sia inferiore (Roozeboom, 2016).</p> <p>Pertanto, in assenza di studi che documentino l'efficacia del 5-fluoro-uracile rispetto alla chirurgia, l'impiego di tale terapia non è raccomandabile qualora il carcinoma basocellulare risulti operabile sia considerando le caratteristiche morfologiche della lesione sia considerando l'età e comorbidità del paziente.</p> <p>Forza della raccomandazione: POSITIVA FORTE</p>						
<b>Votazione forza raccomandazione</b>				<b>Votazione bilancio Beneficio/Danno</b>		
<b>Positiva forte</b>	<b>Positiva debole</b>	<b>Negativa debole</b>	<b>Negativa forte</b>	<b>Favorevole</b>	<b>Incerto</b>	<b>Sfavorevole</b>
<b>10</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>10</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Implicazioni per le ricerche future:</b> esplorare la possibilità di disegnare studi che possano portare evidenze riguardo queste tipologie di trattamento						
<b>Qualità delle Evidenze</b> Opinione espressa dal panel						

### Bibliografia

1. Arits AH1, Mosterd K, Essers BA, Spoorenberg E, Sommer A, De Rooij MJ, van Pelt HP, Quaedvlieg PJ, Krekels GA, van Neer PA, Rijzewijk JJ, van Geest AJ, Steijlen PM, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NW. 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 Jun;14(7):647-54. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70143-8. Epub 2013 May 15.
2. Roozeboom MH, Arits AH, Mosterd K, Sommer A, Essers BA, de Rooij MJ, Quaedvlieg PJ, Steijlen PM, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NW. 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 Aug;136(8):1568-74. doi: 10.1016/j.jid.2016.03.043. Epub 2016 Apr 23.

**QUESITO 9c: Nei pazienti con carcinoma basocellulare non ricorrente e operabile, la chirurgia è raccomandata rispetto alla terapia fotodinamica?**

**RACCOMANDAZIONE:** in pazienti con carcinoma basocellulare non ricorrente e operabile la chirurgia dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto alla terapia fotodinamica.

**FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: POSITIVA FORTE**

Per la valutazione dell'efficacia comparata di chirurgia escissionale e terapia fotodinamica (PDT) sono state considerate due revisioni sistematiche e meta-analisi, una pubblicata nel 2015 da Wang et al. (Photodermatol Photoimmunol Photomed 2015; 31:44-53), la seconda pubblicata da Zou nel 2016 (Journal of Cosmetic Dermatology 15; 374-382). I due lavori di revisione sistematica includevano rispettivamente 1583 pazienti (Wang) e 596 (Zou). La differente numerosità del campione rifletteva i differenti criteri di inclusione per le due meta-analisi. Infatti, la meta-analisi di Wang et al. include studi clinici randomizzati che confrontano la terapia fotodinamica (PDT) con altri trattamenti (per lo più chirurgia ma anche imiquimod e altri). La meta-analisi di Zou et al. nel 2016 include studi clinici randomizzati che confrontano PDT versus chirurgia in pazienti con carcinoma basocellulare nodulare confermato istologicamente.

La review e meta-analisi di Wang et al. (2015) confronta l'efficacia, gli outcome cosmetici e la tollerabilità della terapia fotodinamica (PDT) rispetto ad altre procedure per il trattamento del carcinoma basocellulare, quindi non solo specificamente chirurgia. Include i trials clinici randomizzati pubblicati prima di ottobre 2013. La seconda meta-analisi analizza invece specificamente l'efficacia della PDT rispetto alla chirurgia per pazienti con carcinoma basocellulare nodulare in termini di percentuali di risposta completa e probabilità cumulativa di recidiva nel tempo.

La revisione sistematica e meta-analisi di Wang et al. include i trials clinici randomizzati pubblicati prima di ottobre 2013. I risultati riportano 8 studi che soddisfacevano i criteri di inclusione per un totale di 1583 pazienti. La terapia fotodinamica è risultata associata rispetto alla chirurgia ad una percentuale di risposte complete inferiori (RR: 0.93, 95% CI: 0.89–0.98), una maggiore percentuale di recidive ad un anno (RR: 12.42, 95% CI: 2.34–66.02) e a 5 anni (RR: 6.79, 95% CI: 2.43–18.96). L'analisi per sottogruppi per quanto riguarda la percentuale di risposte complete evidenziava tuttavia come il beneficio della chirurgia rispetto alla PDT fosse confermato per la forma di BCC superficiale ma non per quella nodulare (RR 0.93; 0.85–1.01; p= 0.09); inoltre non vi era differenza tra le due procedure per quanto riguarda carcinomi localizzati al volto (RR 0.99; 0.89–1.10; p= 0.78). infine l'attività clinica della PDT risultava nettamente correlata al tipo di agente fotosensibilizzante. La PDT è invece risultata sovrapponibile come attività clinica all'imiquimod. Per quanto riguarda invece gli outcome estetici, la PDT ha mostrato in questa meta-analisi migliori risultati statisticamente significativi rispetto alla chirurgia.

La seconda meta-analisi analizza invece specificamente l'efficacia della PDT rispetto alla chirurgia per pazienti con carcinoma basocellulare nodulare. Lo studio selezionava 5 studi randomizzati per un totale di 596 pazienti con carcinoma basocellulare nodulare confermato istologicamente. I dati ottenuti non riportavano differenze in termini di percentuali di risposta completa tra i due trattamenti tuttavia il trattamento con PDT presentava una incrementata probabilità cumulativa di recidiva.

Per quanto riguarda globalmente la percentuale di recidive, entrambi gli studi hanno evidenziato dati a favore della chirurgia (RR 0,16; 0,06-0,45 nello studio di Wang; RR 0,12; 0,04-0,33 in quello di Zou).

Globalmente quindi come indicazione generale la chirurgia è sempre da considerare come trattamento di prima scelta, tuttavia per situazioni specifiche (localizzazione al viso, forma superficiale) e/o in presenza di carcinomi basocellulari multipli la PDT deve essere considerata come una valida alternativa o come una potenziale terapia da associare per il trattamento di più lesioni.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
10	0	0	0	10	0	0

**Implicazioni per le ricerche future:**

prospettare la possibilità di effettuare studi biologici che definiscano quali sono i parametri non solo clinici ma anche soprattutto molecolari e immuno-patologici associati ad una miglior risposta alla PDT per definire anche da un punto di vista biologico i pazienti maggiormente responsivi a tale trattamento

**Qualità delle Evidenze**

La qualità delle evidenze è stata giudicata **BASSA** per i seguenti motivi:

Lo studio presentava alcuni limiti metodologici: un alto rischio di detection bias dovuto all'assenza di cieco per lo sperimentatore designato per la valutazione di outcome soggettivi. Va' segnalato inoltre un possibile rischio di performance bias. La meta-analisi di Zou et al. Presentava inoltre un alto tasso di eterogeneità tra gli studi inclusi ( $I^2=56\%$ ) e, in generale, basso numero di eventi e/o intervalli di confidenza troppo ampi che rendono imprecisi i risultati ottenuti. Quest'ultimo limite è presente, seppur in misura minore, nella meta-analisi di Wang et.al. I lavori inclusi in questa meta-analisi presentano un tasso di eterogeneità minore rispetto alla meta-analisi di Zou et al. Tuttavia va' segnalata l'inclusione di uno studio (Borroeta et.al) nel quale le lesioni di BCC incluse nel braccio della chirurgia non erano state confermate da un esame diagnostico (biopsia) pertanto potrebbe essere possibile una distorsione dei risultati a favore della PDT.

**Qualità globale delle evidenze: BASSA**

#### Bibliografia

1. Hongfei Wang, Yuanyuan Xu, Jingpu Shi, Xinghua Gao & Long Geng. Photodynamic therapy in the treatment of basal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2015; 31: 44–53
2. Yurui Zou, Yunxiang Zhao, Jia Yu, Xue Luo, Jiangbo Han, BS, Zhijia Ye, Jintao Li, Hui Lin. Photodynamic therapy versus surgical excision to basal cell carcinoma: meta-analysis. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 15, 374—382



**QUESITO 9d: Nei pazienti con carcinoma basocellulare non ricorrente e operabile, la chirurgia è raccomandata rispetto alla crioterapia?**

**RACCOMANDAZIONE:** in pazienti con carcinoma basocellulare non ricorrente e operabile la chirurgia dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto alla crioterapia

**FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: POSITIVA FORTE**

Per la valutazione del quesito è stato reperito in letteratura un solo studio che soddisfacesse i criteri di ricerca. Lo studio pubblicato nel 2000 da Thissen et al su Dermatologic Surgery era uno studio randomizzato di tipo comparativo su un campione di 96 pazienti. I criteri di inclusione erano costituiti da: pazienti di età 18-80 anni con carcinoma basocellulare confermato istologicamente e non pre-trattato. I criteri di inclusione prevedevano: carcinomi basocellulari varietà superficiale o nodulare, dimensioni inferiori a 2 cm, localizzati al capo-collo (caratteristiche principali della popolazione oggetto dello studio). I pazienti venivano randomizzati in due bracci uno che prevedeva escissione chirurgica il secondo crio-escissione. Gli autori riportano nel lavoro come end-point gli esiti cosmetici ad un anno e le percentuali di recidiva sempre ad 1 anno.

Gli esiti cosmetici delle due procedure valutati dal personale medico (sia dermatologi sia chirurghi plastici sia infermieri; valutazione effettuata "blinded") e dal paziente risultavano a favore della escissione chirurgica, tuttavia con una bassa concordanza tra i vari valutatori. Il lavoro riporta anche i dati relativi alle percentuali di recidiva ad 1 anno: 3 pazienti recidivati nel gruppo trattato con crio-escissione rispetto a nessuna recidiva nel gruppo trattato con chirurgia (RR 0.170; 0.009 to 3.230).

In conclusione, pur con i limiti della scarsità di dati pubblicati, al momento la escissione chirurgica deve essere sicuramente preferita alla crioescissione.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
10	0	0	0	10	0	0

**Implicazioni per le ricerche future:**

sono necessari ulteriori studi randomizzati su casistiche maggiori per evidenziare eventuale ruolo per la crio-escissione che al momento non è documentabile dai dati pubblicati

**Qualità delle Evidenze**

La qualità delle evidenze è stata giudicata **BASSA** per i seguenti motivi:

Lo studio è basato su un gruppo relativamente piccolo di pazienti (96 in tutto, 48 per braccio) e i dettagli metodologici circa le procedure di randomizzazione e la statistica sono molto scarse

Lo studio presentava alcuni limiti metodologici: Alto rischio di detection bias dovuto all'assenza di cieco per lo sperimentatore designato a valutare gli outcome soggettivi. Non è stato possibile valutare i rischi di selection bias e al location concealment a causa della mancanza di informazioni necessarie per tale valutazione. Il risultato relativo al tasso di recidive è stato considerato impreciso a causa dello scarsissimo numero di eventi e, di conseguenza, all'intervallo di confidenza molto ampio. Va' segnalato inoltre che la popolazione in studio includeva solo pazienti con BCC testa e collo.

**Qualità globale delle evidenze: BASSA**

Bibliografia

1. Thissen MR, Nieman FH, Ideler AH, Berretty PJ, Neumann HA. Cosmetic results of cryosurgery versus surgical excision for primary uncomplicated basal cell carcinomas of the head and neck. Dermatol Surg. 2000 Aug;26(8):759-64.

<b>Quesito 9e: nei pazienti con carcinoma basocellulare non ricorrente e operabile, la chirurgia è raccomandata rispetto a trattamenti laser?</b>						
<b>RACCOMANDAZIONE:</b> nei pazienti con carcinoma basocellulare non ricorrente e operabile, la chirurgia dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto ai trattamenti laser						
<b>FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: POSITIVA FORTE</b>						
Non sono stati evidenziati dati in letteratura che riportino evidenze documentate sul confronto tra chirurgia e il trattamento laser. Pertanto, in assenza di tali evidenze, l'impiego di tali terapie non è raccomandabile qualora il carcinoma basocellulare risulti operabile sia considerando le caratteristiche morfologiche della lesione sia considerando l'età e comorbidità del paziente.						
<b>Votazione forza raccomandazione</b>				<b>Votazione bilancio Beneficio/Danno</b>		
<b>Positiva forte</b>	<b>Positiva debole</b>	<b>Negativa debole</b>	<b>Negativa forte</b>	<b>Favorevole</b>	<b>Incerto</b>	<b>Sfavorevole</b>
<b>10</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>10</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Implicazioni per le ricerche future:</b> esplorare la possibilità di disegnare studi che possano portare evidenze riguardo queste tipologie di trattamento						
<b>Qualità delle Evidenze</b> Opinione espressa dal panel						



**Quesito 9f: nei pazienti con carcinoma basocellulare non ricorrente e operabile, la chirurgia è raccomandata rispetto alla cauterizzazione?**

**RACCOMANDAZIONE:** nei pazienti con carcinoma basocellulare non ricorrente e operabile, la chirurgia dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto alla cauterizzazione

**FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: POSITIVA FORTE**

Non sono stati evidenziati dati in letteratura che riportino evidenze documentate sul confronto tra chirurgia e cauterizzazione.

Pertanto, in assenza di tali evidenze, l'impiego di tali terapie non è raccomandabile qualora il carcinoma basocellulare risulti operabile sia considerando le caratteristiche morfologiche della lesione sia considerando l'età e comorbidità del paziente.

**Votazione forza raccomandazione**

**Votazione bilancio Beneficio/Danno**

Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
10	0	0	0	10	0	0

**Implicazioni per le ricerche future:**

esplorare la possibilità di disegnare studi che possano portare evidenze riguardo queste tipologie di trattamento

**Qualità delle Evidenze**

Opinione espressa dal panel

**QUESITO 10: In pazienti con asportazione chirurgica incompleta di un carcinoma basocellulare, è indicata la radioterapia rispetto alla re-escissione?**

**RACCOMANDAZIONE:**

In pazienti con asportazione chirurgica incompleta di un carcinoma basocellulare, la radioterapia non dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto alla re-escissione.

**FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: NEGATIVA DEBOLE**

La gestione del carcinoma basocellulare incompletamente escisso dovrebbe essere pianificata attentamente e il trattamento deve essere deciso in base alle caratteristiche cliniche del paziente, alle caratteristiche della lesione (sede ed aggressività istologica) e alle caratteristiche dei margini coinvolti dalla presenza di cellule tumorali (laterali o profondo). In letteratura non sono presenti studi randomizzati o metanalisi riguardanti il management di tali lesioni che è per lo più legato all'esperienza clinica. Ciononostante non riteniamo che la radioterapia possa essere un trattamento da preferirsi nella terapia del carcinoma basocellulare non completamente asportato rispetto alla terapia chirurgica, quando questa possa essere attuata, soprattutto in pazienti giovani.

La scelta terapeutica di lesioni istologicamente incompletamente escisse deve essere flessibile e personalizzata a seconda dell'area anatomica coinvolta, del numero di recidive della lesione, dei margini coinvolti (se singoli o multipli), dell'età e delle comorbidità del paziente. La chirurgia dovrebbe essere preferita in lesioni ad alto rischio di recidiva ma la radioterapia o il follow-up possono essere valide opzioni. Poniamo inoltre indicazione alla necessità di mettere il paziente al centro della gestione del basalioma istologicamente incompletamente escisso in quanto deve essere presa in considerazione la sua volontà nell'effettuare o meno un ampliamento chirurgico, una irradiazione o sottoporsi ad uno "stretto" follow-up.

La nostra valutazione della letteratura si basava sugli outcomes di beneficio quali la percentuale di recidive, la sopravvivenza libera da recidiva e la qualità di vita e sugli outcomes di danno come la percentuale di sequele croniche e di sequele acute. Considerata la paucità di dati in letteratura, sono stati presi in considerazione i due studi principali che comunque rappresentano due case series.

Il primo, pubblicato da Wilson et al nel 2004, prendeva in considerazione tutti i pazienti trattati per carcinoma basocellulare dal 1990 al 1999 nell'unità Maxillofaciale del St. Richard's and Worthing & Southlands Hospital che avevano un minimo di follow-up di un anno; tra questi, 235 basaliomi sono risultati incompletamente escissi. Gli Autori hanno comparato il trattamento radioterapico al trattamento chirurgico ed all'osservazione nel tempo di lesioni istologicamente incompletamente escisse: 84 basaliomi sono stati sottoposti al trattamento radioterapico, 11 al trattamento chirurgico e 140 al follow-up in base all'età/comorbidità e alla volontà dei pazienti, al tipo di coinvolgimento dei margini, alla localizzazione anatomica della cicatrice, alla tipologia istologica del basalioma e alle scelte dei chirurghi. Sia nei pazienti radiotrattati che in quelli rioperati non sono state osservate recidive. Dei pazienti seguiti ambulatorialmente 29/140 basaliomi hanno recidivato dopo 5-76 mesi (media 25 mesi).

La seconda case serie di Liu F.F. et al del 1991, comparava il trattamento radioterapico con l'osservazione del paziente nei basaliomi istologicamente incompletamente escissi trattati tra il 1970 e il 1985 al Princess Margaret Hospital di Toronto. Venivano esclusi dallo studio i pazienti con evidenza di recidiva macroscopica, i pazienti con diagnosi clinica o istologica incorretta o in cui non erano disponibili informazioni sul follow-up. In tutto sono stati analizzati 187 pazienti, tra questi ,119 basaliomi incompletamente escissi sono stati trattati con radioterapia, 1 basalioma con terapia chirurgica e 67 lesioni sono state seguite ambulatorialmente. A 10 anni si è osservata una recidiva nel 9,2% nei pazienti trattati mediante radioterapia/reintervento e del 59,7% nei pazienti non trattati, questi dati si esprimono in un RR di 0,15 (da 0,08 a 0,28 95% CI) e in 51 meno recidive ogni 100 lesioni incompletamente escisse (da 43 in meno a 55 in meno 95% CI).

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
0	0	10	0	0	0	10

**Implicazioni per le ricerche future:** esplorare la possibilità di disegnare studi clinici randomizzati.

**Qualità delle Evidenze**

La qualità degli studi è stata considerata molto bassa a causa della tipologia di studio (case series), per indirectness in quanto lo studio di Liu comparava la radioterapia o la chirurgia con l'osservazione del paziente e per bias di pubblicazione. Lo studio di Wilson et al considerava solo basaliomi della regione testa-collo. Per la nostra revisione sistematica della letteratura avevamo inizialmente considerato altri 4 studi di cui però non è stato possibile reperire il full-text, possibile rischio di publication bias.

**Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA**

Bibliografia

1. 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 Mar;20(3):423-8.
2. Wilson AW, Howsam G, Santhanam V, Macpherson D, Grant J, Pratt CA, Townend JV. Surgical management of incompletely excised basal cell carcinomas of the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2004 Aug;42(4):311-4.

## 7. Trattamento medico del carcinoma basocellulare (BCC) localmente avanzato e metastatico

### 7.1 Identificazione del carcinoma basocellulare localmente avanzato

La scelta dell'approccio medico dipende in prima istanza dalla individuazione e dalla definizione condivisa di "carcinoma basocellulare localmente avanzato".

Essenzialmente, la definizione di BCC localmente avanzato coincide con il campo di applicazione della terapia medica; infatti prima dell'avvento delle terapie targeted contro il BCC tale definizione non esisteva nei testi di dermatologia.

Per essere contemplate in questa definizione, le lesioni devono essere non suscettibili di chirurgia e radioterapia.

Si può ragionevolmente intuire come tale inquadramento comprenda un margine di soggettività e di interpretazione che deriva dall'esperienza, dalla diversa competenza oncologica degli specialisti e dal diverso approccio personale.

Per poter garantire una scelta ponderata da diversi punti di vista, la definizione di BCC localmente avanzato deve pertanto essere posta nel contesto di un gruppo multidisciplinare. Tale gruppo è utile comprenda le figure chirurgiche (dermatologo, chirurgo plastico, chirurgo specialista nel distretto interessato dalla malattia, quale chirurgo maxillo facciale, chirurgo muscolo-scheletrico, etc), del radioterapista e dell'oncologo medico.

La non operabilità della lesione può dipendere da diversi fattori:

a) difficoltà a ottenere una resezione curativa per estensione e localizzazione di malattia.

È limitata la percentuale di BCC che si presentano con dimensioni importanti (> 5 cm). Tali presentazioni tardive capitano per la maggior parte a causa di negligenza, patologie psichiatriche concomitanti o pazienti immunosoppressi.

b) Difficoltà nella fase ricostruttiva. Ancorchè ancor più limitate grazie ai progressi della chirurgia plastica, esistono alcune situazioni cliniche in cui la parte demolitiva può essere effettuata ma si pongono, per condizioni cliniche del soggetto o per tipologia dell'area interessata dalla lesione, problematiche ricostruttive che impediscono la fattibilità della chirurgia.

c) Sostanziale deformità o morbidità derivante dalla chirurgia. Sono i casi di lesioni a carico di occhio, orecchio, naso o a carico di arti che richiederebbero amputazioni con problematiche funzionali od estetiche importanti.

d) Lesione recidivante nella stessa sede dopo 2 o più resezioni, la cui rimozione chirurgica sarebbe gravata da un alto rischio di recidiva.

e) Condizioni cliniche o comorbidità che impediscano l'opzione chirurgica.

Esistono poi condizioni in cui la radioterapia non può essere indicata:

A) Radioterapia già effettuata sulla stessa sede e possibile ritrattamento non fattibile con dose considerata adeguata.

B) Vastità del campo di trattamento con radioterapia.

C) Controindicazioni cliniche all'utilizzo di radioterapia (rischio di sviluppo secondi tumori; patologie concomitanti che creino difficoltà nella riparazione dei danni al DNA indotti da radiazioni)

### 7.2 Indicazione e tipologia di terapia medica

Le indicazioni alla terapia medica sono essenzialmente rappresentate dalla definizione stessa di BCC localmente avanzato e dalla condizione di malattia metastatica, previo accertamento istologico della stessa.

I farmaci che hanno dimostrato un grado di attività contro il BCC quando non suscettibile di chirurgia o radioterapia sono ascrivibili alla chemioterapia e ai farmaci targeted. Prima dell'avvento di questi ultimi, la chemioterapia rappresentava l'unica arma sistemica potenzialmente attiva contro questa malattia.

### 7.3 Risultati della terapia medica

Brevemente, riportiamo di seguito i risultati ottenuti con le diverse classi di farmaci.

- Chemioterapia: in una epoca pre-terapia targeted, numerosi chemioterapici sono stati utilizzati, sebbene siano pubblicati principalmente in case reports sparsi e non all'interno di studi clinici. Il cisplatino è il farmaco maggiormente impiegato e con i risultati migliori; le associazioni riportate includono farmaci quali etoposide, 5-fluorouracile, bleomicina, ciclofosfamide e adriamicina. Il tasso di risposta riportato è alto, superiore al 75% sia nei casi localmente avanzati, sia nei casi metastatici, con il limite della scarsa numerosità delle casistiche e di un possibile bias di selezione.

- Retinoidi: esiste solo uno studio pubblicato su 12 pazienti, trattati con isotretinoina per os per plurimi BCC in sindrome di Gorlin, che ha evidenziato una risposta tumorale ridotta (16% delle lesioni) e una tollerabilità non ottimale (41% dropout). I retinoidi non rientrano pertanto nelle opzioni terapeutiche con profilo costo/beneficio accettabile.

- Farmaci target diretti contro il pathway EGFR: riportati solo case reports relativi al trattamento con cetuximab in questa patologia, insufficienti per qualsiasi indicazione.

- Farmaci target diretti contro il pathway Hedgehog: negli ultimi 5 anni sono stati pubblicati studi con farmaci inibitori di SMO con risultati di attività promettenti, che hanno portato ad approvazione del primo farmaco da parte di FDA, EMA e AIFA, il vismodegib.

E' stato osservato un tasso di risposta del 67% nella malattia localmente avanzata e del 38% nella malattia metastatica; il tempo mediano alla migliore risposta è stato di 2.6-2.8 mesi.

Il profilo di sicurezza è relativamente simile nei diversi studi pubblicati: più del 90% dei pazienti trattati lamenta almeno una tossicità da farmaco, la maggior parte delle quali sono di grado lieve (grado 1-2 secondo CTCAE). In ordine di frequenza, gli effetti collaterali maggiormente riportati sono: spasmi muscolari (crampi), alopecia, disgeusia (e ageusia), perdita di peso, fatigue, diminuzione dell'appetito, diarrea, nausea. Il tempo di insorgenza delle tossicità è relativamente breve: circa 2 mesi per la maggior parte di essi, 4 mesi per alopecia e disturbi gastroenterici, 6 mesi per calo ponderale. La tossicità di grado lieve è però spesso di lunga durata, con conseguente riduzione della tollerabilità della terapia, che può condurre il paziente a interruzione definitiva del farmaco. Questi stop definitivi del farmaco sono riportati in percentuali molto variabili tra i diversi studi e con attribuzioni non sempre chiare, se per tossicità, scelta del paziente o del medico; nei pazienti con malattia localmente avanzata non metastatica sono però riportate accadere più frequentemente in presenza di una risposta parziale o completa. La durata media del trattamento nello studio con la maggiore numerosità è stata di 13 mesi.

Vismodegib è farmaco pertanto indicato nel trattamento dei BCC localmente avanzati o metastatici non suscettibili di una opzione chirurgica o radioterapica. Una specifica attenzione deve essere data alla teratogenicità del farmaco, effettuando un esame di gravidanza prima della somministrazione del farmaco nelle donne in età fertile e fornendo a uomini e donne le indicazioni per una adeguata contraccezione.

Analisi biochimiche con la determinazione dei livelli di Creatina-Kinasi (CK) e la funzionalità epatica sono indicate periodicamente nel corso della terapia, poiché alterazioni in questi esami ematici sono riportate negli studi clinici pubblicati e in fase di post-marketing.

Sonidegib è un ulteriore farmaco che agisce sul pathway di hedgehog, inibendo SMO. Uno studio ha rilevato che la dose di 200 mg è la più attiva, con una responsività di malattia simile a quella identificata con vismodegib ed un analogo profilo di tossicità. Attualmente sonidegib è registrato in Italia per il trattamento delle forme localmente avanzate di BCC.

Anche l'antifungino itraconazolo ha dimostrato un'azione di inibizione sul pathway di hedgehog. Uno studio ha evidenziato una attività dose-dipendente nei confronti di BCC, anche se il tempo di trattamento è stato limitato. Non vi sono al momento indicazioni specifiche per l'utilizzo di questo farmaco, data la casistica limitata in cui è stato studiato in quanto a sicurezza e attività.

## 7.4 Gestione degli effetti collaterali della terapia

Le maggiori tossicità che impattano nel trattamento medico dei BCC sono quelle relative agli inibitori di hedgehog, anche dovuto al fatto che tali terapie, per la loro efficacia, vengono somministrate per un periodo maggiore e quindi hanno una probabilità più alta di portare a effetti collaterali, anche di lunga durata.

Non esistono ad oggi linee guida specifiche sul trattamento degli effetti collaterali indotti da inibitori di hedgehog, che sono pertanto frutto di expert opinion. La sospensione temporanea del farmaco, fino ad un periodo massimo di 4 settimane come da indicazioni AIFA, può permettere una riduzione degli effetti collaterali e garantire una più lunga permanenza del paziente in terapia. Sono stati condotti studi anche con una sospensione più lunga del trattamento, ma tuttora tale schedula non è ammessa da scheda tecnico del farmaco in Italia.

## 7.5 Gestione multidisciplinare dei pazienti in trattamento medico

Nella gestione del paziente in terapia medica per BCC localmente avanzato è fondamentale una collaborazione tra diverse figure mediche, sia per le scelte decisionali terapeutiche, sia per la valutazione e il trattamento degli effetti collaterali.

La scelta terapeutica medica iniziale infatti deve essere valutata congiuntamente tra oncologo medico (o dermatologo qualora sia tale figura il prescrittore), chirurgo e radioterapista, onde escludere la fattibilità di una terapia curativa locoregionale. Inoltre, la collaborazione tra differenti expertise mediche permette una migliore gestione del paziente nel momento in cui possa sviluppare una resistenza secondaria.

La gestione multidisciplinare è richiesta inoltre nell'approccio alle tossicità del farmaco. In particolare, la figura del nutrizionista è importante sia interpellata in fase precoce, di fronte a pazienti con bassi indici nutrizionali pre-terapia o ai primi segni di disgeusia o anoressia, sintomi prodromici di possibile successivo calo ponderale.

### Bibliografia

1. Basset-Seguín N, Hauschild A, Grob J-J et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): A pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. *Lancet Oncol* 2015;16: 729–736.
2. Peris K, Licitra L, Ascierio PA, et al. Identifying locally advanced basal cell carcinoma eligible for treatment with vismodegib: an expert panel consensus. *Future Oncol*. 2015;11:703-712.
3. 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.
4. Weinstock MA, Bogaars HA, Ashley M, et al. Nonmelanoma skin cancer mortality: a population based study. *Arch Dermatol*. 1991;127:1194–7.
5. Zoccali G, Pajand R, Papa P, et al. Giant basal cell carcinoma of the skin: literature review and personal experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(8):942–52.
6. Mohan SV, Chang J, Li S et al. Increased Risk of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma After Vismodegib Therapy for Basal Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol*. 2016;152(5):527-532
7. 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.
8. Spates, S.T.; Mellette, J.R., Jr.; Fitzpatrick, J. Metastatic basal cell carcinoma. *Dermatol. Surg.* 2003, 29, 650–652.
9. Kalapurakal SJ, Malone J, Robbins KT, Buescher L, Godwin J, Rao K. Cetuximab in refractory skin cancer treatment. *J Cancer*. 2012;3:257-61. doi: 10.7150/jca.3491. Epub 2012 Jun 7.
10. Peck GL, DiGiovanna JJ, Sarnoff DS, et al. Treatment and prevention of basal cell carcinoma with oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 176–185.
11. Kim, D.J., Kim, J., Montoya, K.S.J., Montoya, M., Khodosh, R., Chandra, K., Fu, T., Gilliam, A., Molgo, M., Beachy, P.A., Tang, J.Y., 2014. Open-label, exploratory phase II trial of oral itraconazole for the treatment of basal cell carcinoma. *J.Clin. Oncol.* 32 (8), 745–751.
12. Sekulic, A., Migden, M.R., Oro, A.E., Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 2171–2179.

13. 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): amulticentre, randomised, double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(6): 716-728.
14. Ventarola DJ, Silverstein DI. Vismodegib-associated hepatotoxicity: a potential side effect detected in postmarketing surveillance. *J AmAcad Dermatol.* 2014;71(2):397-398.
15. Wahid M, Jawed A, Mandal RK et al. Vismodegib, itraconazole and sonidegib as hedgehog pathway inhibitors and their relative competencies in the treatment of basal cell carcinomas. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016; 98:235-41.
16. Jacobsen AA, Aldahan AS, Hughes OB et al. Hedgehog Pathway Inhibitor Therapy for Locally Advanced and Metastatic Basal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Pooled Analysis of Interventional Studies. *JAMA Dermatol.* 2016; 152:816-24.



**QUESITO 11: Nei pazienti con carcinoma basocellulare localmente avanzato (i.e. chirurgia e/o radioterapia sono controindicati o non possono essere radicali con esiti funzionali ed estetici accettabili) o metastatico, è raccomandata una stadiazione strumentale?**

**Nei pazienti con carcinoma basocellulare localmente avanzato o metastatico può essere presa in considerazione una stadiazione strumentale.**

Forza della raccomandazione: positiva debole

Il panel, dopo attenta disamina della letteratura, osserva come manchino completamente studi di confronto in questa tipologia di pazienti tra una stadiazione radiologica ed una valutazione puramente clinica.

Inoltre si evidenzia come la definizione di carcinoma basocellulare localmente avanzato sia di recente introduzione, legata all'identificazione di pazienti in cui il trattamento chirurgico e la radioterapia siano controindicati, non possano essere radicali o siano gravati da esiti funzionali ed estetici non accettabili.

Si consideri che in tale definizione di pazienti localmente avanzati sono compresi pazienti con interessamento non più superficiale di malattia, tanto da richiedere una valutazione radiologica per determinarne l'estensione precisa. Inoltre, l'identificazione di malattia localmente avanzata e/o metastatica può essere prodromica all'utilizzo di una terapia medica, il cui profilo di beneficio clinico deve essere soppesato anche in virtù della eventuale presenza di una ulteriore patologia neoplastica sincrona, che può essere identificata in fase di stadiazione.

Infatti la scelta di effettuare una terapia medica deve essere ponderata su più fattori, poiché tale tipologia di trattamento può essere gravata da importanti effetti collaterali. Uno di questi fattori è la presenza di una eventuale neoplasia sincrona, che porterebbe a spostare la scelta terapeutica verso la malattia dal profilo biologico più aggressivo o spingere alla decisione di non attivare alcun trattamento oncologico attivo in considerazione di prognosi sfavorevoli nel breve tempo.

Si consideri poi altresì che, in caso di malattia localmente avanzata con interessamento non solo superficiale di malattia o in caso di malattia metastatica, risulta necessaria una stadiazione radiologica onde permettere una valutazione corretta della efficacia dei trattamenti medici attivati.

Tutto ciò considerato, il panel ritiene che una stadiazione iniziale con imaging radiologico a giudizio del curante sia raccomandata in questo setting di pazienti.

---

**QUESITO 12: Nei pazienti con carcinoma basocellulare localmente avanzato (i.e. chirurgia e/o radioterapia sono controindicati o non possono essere radicali con esiti funzionali ed estetici accettabili) o metastatico, è raccomandato un follow-up strumentale?**

**Nei pazienti con carcinoma basocellulare localmente avanzato può essere preso in considerazione un follow up strumentale.**

**Forza della raccomandazione: positiva debole**

In considerazione del fatto che tali lesioni si presentano frequentemente dopo una serie di precedenti ulteriori terapie e che hanno una estensione tale per cui occorre una valutazione radiologica basale, il panel, pur in assenza di dati chiari in letteratura ritiene che sia raccomandato anche un follow up strumentale con metodiche radiologiche analoghe a quelle già effettuate in fase di stadiazione e con una tempistica che sarà determinata a giudizio del clinico.

Quando infatti il programma di follow up di tali lesioni segue l'effettuazione di una terapia medica, occorre verificare l'efficacia di tale terapia nel corso del tempo, individuare l'eventuale comparsa di nuove lesioni che possano essere trattate precocemente e identificare eventuali seconde neoplasie metacrone che possano condizionare la prognosi. Poiché non vi sono dati di letteratura che possano suffragare tale raccomandazione e considerando la difficoltà di intraprendere studi che possano portare ad una evidenza forte, riteniamo che questa sia da considerarsi una raccomandazione con una forza positiva debole.

**QUESITO 13: Nei pazienti con carcinoma basocellulare localmente avanzato (i.e. chirurgia e/o radioterapia sono controindicati o non possono essere radicali con esiti funzionali ed estetici accettabili) o metastatico, è raccomandata la terapia con inibitori del pathway di Hedgehog ?**

**RACCOMANDAZIONE:** In pazienti con carcinoma basocellulare localmente avanzato o metastatico, un trattamento con un inibitore del pathway di Hedgehog dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione

**Nota:** sia il vismodegib che il sonidegib sono stati registrati per il trattamento delle forme localmente avanzate di carcinoma basocellulare che non sono suscettibili di intervento chirurgico curativo o radioterapia, mentre solo il vismodegib ha ricevuto l'indicazione anche per il trattamento delle forme con metastasi a distanza.

**FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: POSITIVA FORTE**

I pazienti con carcinoma localmente avanzato e metastatico hanno storicamente opzioni terapeutiche limitate. Recentemente, sono stati sviluppati farmaci che inibiscono il pathway di Hedgehog, che risulta costitutivamente attivato nella stragrande maggior parte dei carcinomi basocellulari.

Gli outcome di beneficio considerati dal panel per esprimere la raccomandazione sono la percentuale di controllo di malattia, il tasso e la durata delle risposte, la sopravvivenza libera da progressione di malattia. La percentuale di eventi avversi di tutti i gradi e di grado 3-5, e la loro durata, sono stati presi in considerazione come outcome di danno, oltre alla perdita di peso ed ai crampi muscolari.

Sono stati individuati 3 studi non randomizzati in cui pazienti con carcinoma localmente avanzato o metastatico sono stati trattati con inibitori di hedgehog (vismodegib e sonidegib). Data la natura degli studi senza un braccio di controllo, non è stato possibile stimare l'effetto relativo ed assoluto del trattamento sui vari outcome. Tuttavia, in considerazione soprattutto dell'alto tasso di risposte e di controllo di malattia, a fronte di tossicità giudicate come moderate, il bilancio tra outcomes desiderabili e non desiderabili favorisce il trattamento sistemico con inibitori di hedgehog rispetto al solo follow-up/best supportive care.

Non risulta una probabile incertezza o variabilità riguardo a come la popolazione valuti gli outcome analizzati. L'intervento risulta facilmente implementabile e accettabile dagli stakeholders, senza impatto sull'equità di accesso al trattamento.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
10	1	0	0	11	0	0

**Implicazioni per le ricerche future:** esistono ancora diversi quesiti sul migliore utilizzo di vismodegib nel carcinoma basocellulare localmente avanzato o metastatico, qui riassunti:

- durata di eventuali sospensioni del farmaco per migliorare la tollerabilità senza che vi sia un impatto sulla attività
- gestione del farmaco al raggiungimento della risposta completa: sospensione o prosecuzione?
- possibilità di re-challenge del farmaco a successiva progressione
- utilizzo del farmaco in situazioni borderline per chirurgia in setting neoadiuvante
- utilizzo del farmaco in setting adiuvante postchirurgia o radioterapia
- miglior utilizzo del farmaco in pazienti con Sindrome di Gorlin in malattia considerata non operabile

**Qualità delle Evidenze: MOLTO BASSA**

La qualità delle evidenze è stata considerata molto bassa a causa di una serie di limiti metodologici. Innanzitutto per il disegno dello studio non in cieco e per la mancanza di una revisione centralizzata della risposta. I risultati pubblicati si riferiscono ad un'analisi ad interim e l'analisi di efficacia non è stata condotta sulla popolazione "intention-to-treat come pianificato, dunque i dati sono considerati imprecisi.

Il panel ha deciso di esprimere una raccomandazione positiva forte nonostante una qualità delle evidenze molto bassa in quanto non esiste un'alternativa terapeutica.

---

<b>Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA</b>
--

### **Bibliografia**

1. Basset-Seguín N et al. "Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: a preplanned interim analysis". *The Lancet Oncology* 2015;16: 729-736
2. Sekulic A. et al. "Pivotal EVIDENCE basal cell carcinoma (BCC) study: 12-months update of efficacy and safety of vismodegib in advanced BCC". *American Academy of Dermatology* 2015; 72(6): 1021-1026
3. Lear J.T. et al. "Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: 30-month analysis of the randomized phase 2 BOLT study". *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018 Mar;32(3):372-381



## **Appendice 1: Tabelle GRADE evidence profile**



Author(s): MC

Date: 16 June 2017

Question 1: Sun protection for preventing basal cell and squamous cell skin cancer

Setting: inpatients

Bibliography: Sanchez 2016, Cochrane Database of Systematic Review 2016, Issue 7 Art. No.:CD011161

Quality assessment							Nº of patients		Effect		Quality	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Sun protection	none	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
BCC confirmed clinically or Histopatologically at any follow-up (follow up: median 4.5 years)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	none	65/812 (8.0%)	63/809 (7.8%)	RR 1.03 (0.74 to 1.43)	10 more per 1.000 (from 10 fewer to 10 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Actinic or solar Keratoses at any follow-up time (follow up: median 4.5 years)												
1	randomised trials	serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	none	-/812	-/809	RR 0.95 (0.75 to 1.20)	10 fewer per 1.000 (from 10 fewer to 10 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. It is not clear whether these results are applicable to the wider population

b. Attrition bias due to the high number of lost to follow-up (> 30%)

**Question 2:** Should Dermoscopy evaluation versus naked-eye evaluation be used to diagnose skin cancer in skin cancer screening and prevention?

**Authors:** IDS, MC

**Date:** 11 July 2017

**Bibliography:** Argenziano G. et al "Dermoscopy improves accuracy of primary care physicians to triage lesions suggestive of skin cancer". J Clin Oncol 24(12):1877-1882

Sensitivity	0.66 (95% CI: 0.58 to 0.73) <sup>a,b</sup>	Prevalences 6.4%
Specificity	0.72 (95% CI: 0.70 to 0.73) <sup>a</sup>	

Outcome	No of studies (No of patients)	Study design	Factors that may decrease quality of evidence					Effect per 1.000 patients tested pre-test probability of 6.4%	Test accuracy QoE
			Risk of bias	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias		
<b>True positives</b> (patients with skin cancer)	1 studies 2522 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious <sup>c</sup>	not serious <sup>d</sup>	not serious	not serious	none	42 (37 to 47)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
<b>False negatives</b> (patients incorrectly classified as not having skin cancer)								22 (17 to 27)	
<b>True negatives</b> (patients without skin cancer)	1 studies 2522 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious <sup>c</sup>	not serious <sup>d</sup>	not serious	not serious	none	674 (655 to 683)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
<b>False positives</b> (patients incorrectly classified as having skin cancer)								262 (253 to 281)	

Explanations

a. Inferential calculation of sensibility and specificity

b. Inferential calculation of: Positive predictive value = 0.14, Negative predictive value = 0.97

c. QUADAS-2 tool was used for the study quality assessment. After a recruitment and training period, primary care physicians (PCP) were randomized to evaluate lesions by dermoscopy or by standard clinical evaluation. After the PCPs were assigned to an evaluation arm, consecutive patients asking for screening were considered for inclusion. All patients were re-evaluated by at least two melanoma experts.

d. The study population included a little percentage of melanoma tumors. Primary care physicians were trained by a 1-day training course.



**Question 3:** Should Reflectance confocal microscopy in association with dermoscopy be used to diagnose doubtful skin lesions in skin cancer diagnosis?

**Authors:** IDS, MC

**Date:** 12 July 2017

**Bibliography:** Nelson S.A. et al. "Accuracy and confidence in the clinical diagnosis of basal cell cancer using dermoscopy and reflex confocal microscopy" International Journal of Dermatology 2016; 55, 1351-1356

Witkowski A.M. et al. "Non-invasive diagnosis of pink basal cell carcinoma: how much can we rely on dermoscopy and reflectance confocal microscopy?" Skin Research and Technology 2016; 22:230-237

Pellecani G. et al. "Reflectance confocal microscopy as a second-level examination in skin oncology improve diagnostic accuracy and saves unnecessary excisions: a longitudinal prospective study" British Journal of Dermatology 2014; 171: 1044-1051

Alarcon I. "Impact of in vivo reflectance confocal microscopy on the number needed to treat melanoma in doubtful lesions" British Journal of Dermatology 2014; 170: 802-808

Sensitivity	0.84 (95% CI: 0.81 to 0.88) <sup>a</sup>				Prevalences 4.7%					
Specificity	0.48 (95% CI: 0.43 to 0.52) <sup>a</sup>									
Outcome	No of studies (No of patients)	Study design	Factors that may decrease quality of evidence					Effect per 1.000 patients tested <sup>c</sup>	Test accuracy QoE	
			Risk of bias	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias	pre-test probability of 4.7%		
<b>True positives</b> (patients with doubtful skin lesions)	4 studies 928 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	serious <sup>b</sup>	not serious	not serious	not serious	none	39 (38 to 41)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
<b>False negatives</b> (patients incorrectly classified as not having doubtful skin lesions)								8 (6 to 9)		
<b>True negatives</b> (patients without doubtful skin lesions)	4 studies 928 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	serious <sup>b</sup>	not serious	not serious	not serious	none	457 (410 to 496)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
<b>False positives</b> (patients incorrectly classified as having doubtful skin lesions)								496 (457 to 543)		

Explanations

a. Inferential calculation of sensitivity and specificity

b. The risk of bias is, sometimes, unclear in the included studies due to the poor reporting and/or insufficient data

c. Inferential calculation of: PPV 0.59 and NPV 0.76

Author(s): MC

Date: 16 June 2017

Question 5: Surgery with  $\geq 3$  mm margins compared to surgery with  $< 3$  mm margins for resectable basocellular carcinoma

Setting: inpatients

Bibliography: Gulleth Y, Plast. Reconstr. Surg. 2010; 126:1222

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance	
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	surgery with $\geq 3$ mm margins	surgery with $< 3$ mm margins	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)			
Recurrence 4 mm vs 3 mm													
37	observational studies	serious <sup>a</sup>	not serious <sup>b</sup>	not serious	not serious	strong association dose response gradient	112 cases 6109 controls 80/ exposed 32/ unexposed	2.6%	RR 1.60 (1.05 to 2.44)	-	15 more per 1.000 (from 1 more to 37 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Recurrence 4 mm vs 2 mm													
37	observational studies	serious <sup>a</sup>	not serious <sup>b</sup>	not serious	not serious	very strong association dose response gradient	129 cases 6074 controls 80/ exposed 49/ unexposed	4.0%	RR 2.40 (1.68 to 3.46)	-	55 more per 1.000 (from 27 more to 97 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
Pathological exam accuracy - not reported													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Cosmetic effects - not reported													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Surgical scar - not reported													

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	surgery with $\geq 3$ mm margins	surgery with $< 3$ mm margins	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. We cannot evaluate the risk of bias of the included studies because authors do not report information about that. We decided, anyway, to downgrade for risk of bias due to the non randomized selection of patients (selection bias) given the nature of included studies.

b. We cannot evaluate inconsistency among studies. Information are not provided

**Author(s):** IDS, MC

**Date:** 14 July 2017

**Question 6:** Mohs' micrographic surgery compared to surgical excision in patients with high risk basal-cell carcinoma

**Setting:** inpatients

**Bibliography:** Loo v.E. et al. "Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: A randomized clinical trial with 10 years follow-up". European Journal of Cancer (2014) 50, 3011-3020

Mosterd K. et al. "Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: A prospective randomized controlled trial with 5-years' follow-up". Lancet Oncology 2008; 9:1149-56

Smeets N.W.J. et al. "Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: randomized controlled trial". Lancet 2004; 364: 1766-72

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Mohs' micrographic surgery	surgical excision	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
rate of recurrences - Loo E.v. et al. 2014 (follow up: median 10 years)												
1	randomised trials	very serious <sup>a,b</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	serious <sup>d,e,f</sup>	none	3/99 (3.0%)	11/102 (10.8%)	RR 0.27 (0.08 to 0.94)	8 fewer per 100 (from 1 fewer to 10 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
rate of complete excision Smeets N.W.J. et al. 2004												
1	randomised trials	very serious <sup>a,b</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	not serious <sup>d,e</sup>	none	77/99 (77.8%) <sup>g</sup>	71/102 (69.6%)	RR 1.12 (0.95 to 1.32)	8 more per 100 (from 3 fewer to 22 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
number of second surgeries												
1	randomised trials	very serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	not serious	none		25/102 (24.5%) <sup>h</sup>	not estimable		⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Complications after treatment - Mosterd K. et al. 2008 (follow up: median 5 years) <sup>i</sup>												
1	randomised trials	very serious <sup>a,b</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	serious <sup>d,e,f</sup>	none	8/99 (8.1%)	19/102 (18.6%)	RR 0.43 (0.20 to 0.94)	11 fewer per 100 (from 1 fewer to 15 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Mohs' micrographic surgery	surgical excision	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Length of intervention - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- Possible performance bias. We decided to downgrade for detection bias because outcome assessors were not blinded to treatment evaluation
- We decide to downgrade for attrition bias. Authors stated that "Only 35-40% of all patients completed a 10-years follow-up. In this study, death (unrelated to BCC) occurred in 30-40% of all patients. Another 20% of cases was lost to follow-up because of other reasons."
- We decide to downgrade for indirectness due to the tumor characteristics of recurrent basal-cell carcinomas: the mean tumor diameter in MMS group was 17.89, minor than that in SE group (19.42).
- Inferential calculation of RR
- The preplanned intention to treat analysis was not performed due to the number of patients (13) that received no treatment after randomization and was excluded from analysis. Authors stated that "a modified intention to treat analysis had to be applied"
- We decide to downgrade for imprecision because the optimal information size criterion is not met and the number of events is low
- Mean number of Mohs' stages was 2.00 (SD 0.93). 78 (78%) carcinomas were completely excised after two Mohs' stages.
- In the SE group, 31 BCC were not completely excised after the first attempt. 25 were re-excised, 5 were treated by MMS and one was treated by photodynamic therapy.
- Authors stated that "The most common complication included wound infection, necrosis of grafts or flaps, or a combination of both."

**Author(s):** MC  
**Date:** 5 July 2017  
**Question 8:** Surgery compared to radiotherapy for primary basal cell carcinoma  
**Setting:** inpatients  
**Bibliography:** Avril M.F. BJC 1997;76(1):100-106

Quality assessment							N° of patients		Effect		Quality	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	surgery	radiotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Time to recurrence (follow up: mean 41 months)												
1	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious	none	1/174 (0.6%)	11/173 (6.4%)	HR 0.18 (0.06 to 0.56) <sup>b</sup>	5 fewer per 100 (from 3 fewer to 6 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Recurrence %												
1	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious	none	1/174 (0.6%)	8/173 (4.6%)	RR 0.12 (0.02 to 0.98)	4 fewer per 100 (from 0 fewer to 5 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Quality of Life - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Response % - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Cicatricial outcome (follow up: mean 41 months; assessed with: photographs at each follow-up by an independent dermatologist as good cosmetic result)												
1	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious	none	137/174 (78.7%)	69/174 (39.7%)	RR 1.97 (1.62 to 2.41)	38 more per 100 (from 25 more to 56 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	surgery	radiotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Chronic sequelae (follow up: mean 41 months)												
1	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	serious <sup>c</sup>	none	During the first year after surgery, the main characteristics of scars were deformations and constrictions, which tended to decrease during the follow-up period, but continued to affect 25% and 5% of the patients respectively at 4 years. After radiotherapy, dyspigmentations and telangiectasia developed, involving more than 65% of the patients at 4 years. Radiodystrophy concerned 41% of the patients at 4 years, and 5% of the patients in the radiotherapy group had necrosis that did not occur after contacttherapy. Three ophthalmologic complications were observed: one ectropion after surgery and one cataract and one lachrymal duct stenosis after radiotherapy.		⊕⊕○○ LOW		IMPORTANT	

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Explanations

a. Performance bias due to lack of blinding and because radiologist could decide the type of radiotherapy

b. Inferential calculation of HR

c. few events



Author(s): MC

Date: 7 July 2017

Question 9a: Surgery compared to Iniquimod for non recurrent basal-cell carcinoma

Setting: inpatients

Bibliography: Williams H.C., Journal of Investigative Dermatology 2017;137:614-619 - Bath-Hextall 2014, Lancet Oncol 2014; 15:96-105 - Ozolins 2010; Trials 2010, 11:42

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Surgery	Iniquimod	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Time to recurrence (follow up: 3 years)												
1	randomised trials	serious <sub>a,b,c</sub>	not serious	not serious	serious <sup>d</sup>	none	-/188	-/212	HR 12.50 (3.13 to 50.00)	13 more per 100 (from 3 more to 50 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Recurrence (follow up: 5 years; assessed with: percentage)												
1	randomised trials	serious <sub>a,b,c</sub>	not serious	not serious	very serious <sub>d,e</sub>	none	2/177 (1.1%)	11/206 (5.3%)	RR 0.21 (0.05 to 0.94)	4 fewer per 100 (from 0 fewer to 5 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Quality of Life - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Response (follow up: 5 years; assessed with: percentage)												
1	randomised trials	serious <sub>a,b,c</sub>	not serious	not serious	very serious <sub>d,f</sub>	none	173/177 (97.7%)	170/206 (82.5%)	RR 1.18 (1.11 to 1.27)	15 more per 100 (from 9 more to 22 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Cicatricial effects (follow up: 3 years; assessed with: All sites; cosmetic appearance of lesion (excellent or good))												
1	randomised trials	serious <sub>a,b,c</sub>	not serious	not serious	serious <sup>d</sup>	none	32/195 (16.4%)	74/213 (34.7%)	RR 0.47 (0.31 to 0.70)	18 fewer per 100 (from 10 fewer to 24 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Surgery	Iniquimod	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Acute sequelae (follow up: 3 years; assessed with: Soreness at tumour site)												
1	randomised trials	serious <sub>a,b,c</sub>	not serious	not serious	serious <sup>e</sup>	none	16/229 (7.0%)	24/249 (9.6%)	RR 0.72 (0.39 to 1.33)	3 fewer per 100 (from 3 more to 6 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Acute sequelae (follow up: 3 years; assessed with: Bleeding at tumour site)												
1	randomised trials	serious <sub>a,b,c</sub>	not serious	not serious	serious <sup>e</sup>	none	8/229 (3.5%)	21/249 (8.4%)	RR 0.41 (0.19 to 0.92)	5 fewer per 100 (from 1 fewer to 7 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Acute sequelae (follow up: 3 years; assessed with: Pain at tumour site)												
1	randomised trials	serious <sub>a,b,c</sub>	not serious	not serious	serious <sup>e</sup>	none	17/229 (7.4%)	12/249 (4.8%)	RR 1.54 (0.75 to 3.15)	26 more per 1.000 (from 12 fewer to 104 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Chronic sequelae (follow up: 3 years; assessed with: Heart attack or heart failure)												
1	randomised trials	serious <sub>a,b,c</sub>	not serious	not serious	serious <sup>e</sup>	none	4/229 (1.7%)	3/249 (1.2%)	RR 1.45 (0.33 to 6.41)	1 more per 100 (from 1 fewer to 7 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Overall Toxicities (follow up: 3 years)												
1	randomised trials	serious <sub>a,b,c</sub>	not serious	not serious	not serious	none	208/229 (90.8%)	242/254 (95.3%)	RR 0.96 (0.90 to 1.02)	4 fewer per 100 (from 10 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

Quality assessment							N° of patients		Effect		Quality	Importance	
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Surgery	Iniquimod	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)			
Acte sequelae (follow up: 3 years; assessed with: Swelling at tumour site)													
1	randomised trials	serious <sub>a,b,c</sub>	not serious	not serious	serious <sup>e</sup>	none	19/229 (8.3%)	10/249 (4.0%)	RR (0.98 to 4.35)	2.07	43 more per 1.000 (from 1 fewer to 135 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Explanations

- a. Attrition bias. 31 (12%) participants in the imiquimod group and 41 (17%) in the surgery group were lost to follow-up
- b. Possible performance bias
- c. We decided not to downgrade for detection bias because author stated "Masking of outcome assessors was only partly possible because surgery left a visible scar".
- d. Analysis performed on a modified ITT (24% less than the randomized sample)
- e. small number of events
- f. Non inferiority not met

Author(s): MC

Date: 5 July 2017

Question Q9c: Surgery compared to Photodynamic therapy for non recurrent basal-cell carcinoma

Setting: inpatients

Bibliography: Wang 2014, Photodermatolo photoimmunol Photomed 2015; 31:44-53 - Zou 2016, Journal of Cosmetic Dermatology, 15, 374-382

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Surgery	Photodynamic therapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Time to recurrence (Wang 2014) - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Time to recurrence (Zou 2016) - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Recurrence (Wang 2014) (follow up: median 5 years; assessed with: percentage)												
2	randomised trials	serious <sup>a,b</sup>	not serious	not serious	serious <sup>c</sup>	none	4/137 (2.9%)	25/126 (19.8%)	RR (0.06 to 0.45)	0.16 to 167 fewer per 1.000 (from 109 fewer to 187 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Recurrence at 5 years (follow up: range 3 months to 5 years; assessed with: percentage)												
2	randomised trials	serious <sup>a,b</sup>	not serious	not serious	serious <sup>c</sup>	none	4/140 (2.9%)	32/136 (23.5%)	RR (0.04 to 0.33)	0.12 to 207 fewer per 1.000 (from 158 fewer to 226 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Quality of Life (Wang 2014) - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Quality of Life (Zou 2016) - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Surgery	Photodynamic therapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Response (Wang 2014) - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Response at 5 years (Zou 2016) (follow up: range 3 months to 5 years; assessed with: complete response rate)												
2	randomised trials	serious <sup>a,b</sup>	serious <sup>d</sup>	not serious	serious <sup>e</sup>	none	103/140 (73.6%)	78/136 (57.4%)	RR (0.97 to 1.64)	1.27 to 1.00 (from 17 fewer to 367 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Cicatricial effects (Wang 2014) (follow up: median 5 years; assessed with: cosmetic appearance of lesion (excellent or good))												
4	randomised trials	very serious <sup>a,b,f</sup>	not serious <sup>g</sup>	not serious	not serious	none	269/273 (98.5%)	257/282 (91.1%)	RR (0.89 to 0.98)	0.93 to 1.00 (from 18 fewer to 100 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Cicatricial effects (Zou 2016) - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Acute sequelae (Wang 2014) (follow up: median 3 years; assessed with: Itching at tumour site)												
4	randomised trials	serious <sup>a,b</sup>	not serious	not serious	not serious	none	The adverse events in the PDT group included local pain, burning or stinging sensation during irradiation, crusting, erythema, bleeding and itching. Most of the adverse events were transient and manageable local reaction and mild to moderate intensity			⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT	
Acute sequelae (Zou 2016) - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Chronic sequelae (Wang 2014) - not reported												

Quality assessment							N° of patients		Effect		Quality	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Surgery	Photodynamic therapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Chronic sequelae (Zou 2016) - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Overall Toxicities (Wang 2014) - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Overall toxicities (Zou 2016) - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

**Explanations**

- a. Possible performance bias
- b. We decided to downgrade for detection bias because outcome assessors were not blinded to treatment assignment.
- c. small number of events
- d. I-squared=56%
- e. Wide confidence interval: It includes the non-effect and an appreciable benefit
- f. In Borroeta et al. BCC lesion in surgery group were included without a priori diagnostic biopsy, and it could be argued that the study design was biased in favour of a better response to PDT
- g. I-squared=19%

**Author(s):** IDS, MC

**Date:** 17 July 2017

**Question 7d:** Surgery compared to cryosurgery in patients with primary and resectable BCC

**Setting:** outpatients

**Bibliography:** Thissen M.R.T.M. et al. "Cosmetic results of cryosurgery versus surgical excision for primary uncomplicated basal cell carcinomas of the head and neck" Dermatologic surgery; 26(8): 759-764

Quality assessment							N° of patients		Effect		Quality	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Surgery	cryosurgery	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Time to recurrence - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Rate of recurrence (follow up: median 12 months) <sup>a</sup>												

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Surgery	cryosurgery	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	serious <sup>b,c</sup>	not serious	not serious <sup>d</sup>	serious <sup>e</sup>	none	0/48 (0.0%)	3/48 (6.3%)	<b>RR 0.170</b> (0.009 to 3.230)	<b>5 fewer per 100</b> (from 6 fewer to 14 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Histologic examinations performed												
1	randomised trials	not serious <sup>b</sup>	not serious	not serious <sup>d</sup>	not serious	none	An inclusion criterion for study entry was the histopathologically proven BCC. In the surgery arm, all patients performed a standard histologic examination. There was a lack of information for the cryosurgery arm			⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL	
Quality of life - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Rate of responses - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Cicatricial effects - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Rate of acute sequelae - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Rate of chroni sequeleae - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Overall toxicities - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. This was not a study outcome
- b. Unclear risk of selection bias and allocation concealment
- c. Risk of detection bias because outcome assessors were not blinded to the treatment evaluation
- d. The study population included only head and neck basal cell carcinomas e. small number of events



**Author(s):** IDS, MC

**Date:** 25 July 2017

**Question 10:** Radiotherapy compared to re-excision in patients with incompletely excised basal cell carcinomas

**Setting:** outpatients

**Bibliography:** Liu F.F. et al. "A management approach to incompletely excised basal cell carcinomas of skin". Int J Radiation oncology Biol. Phys. 1991; 20: 423-428

Wilson A.W. "Surgical management of incompletely excised basal cell carcinomas of the head and neck" 2004; 42: 311-314

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Radiotherapy	re-excision	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Rate of relapses - Liu F.F. et al. (follow up: median 32 months)												
1	observational studies	not serious	not serious	very serious <sup>a</sup>	not serious	publication bias strongly suspected <sup>b</sup>	11/120 (9.2%)	40/67 (59.7%)	RR 0.15 (0.08 to 0.28)	51 fewer per 100 (from 43 fewer to 55 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Rate of relapses - Wilson A.W. et al.												
1	observational studies	not serious	not serious	not serious <sup>c</sup>	not serious	publication bias strongly suspected <sup>b</sup>	0/84 (0.0%)	0/11 (0.0%)	not estimable		⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Relapse Free survival - Liu F.F. et al. - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Relapse free survival - Wilson A.W. et al. - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Quality of life - Liu F.F. et al. - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Quality of life - Wilson A.W. et al. - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Rate of chronic sequelae - Liu F.F. et al. - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Rate of chronic sequelae - Wilson A.W. et al. - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL

Quality assessment							N° of patients		Effect		Quality	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Radiotherapy	re-excision	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Rate of acute sequelae - Liu F.F. et al - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Rate of acute sequelae - Wilson A.W. et al. - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Explanations

- We decide to downgrade two levels for indirectness due to the different comparison of the study. Showed results are referred to radiation (119 patients) or surgery (1 patient) versus observation (67 patients)
- We decide to downgrade the quality of all outcomes for publication bias. Four studies were considered eligible from the systematic review of the literature, but we did not found the full texts
- The study population included only Head and neck basal cell carcinomas

## QUESTION 4

**Should un trattamento di chemioprevenzione vs. nessun trattamento di chemioprevenzione be used for soggetti ad alto rischio di sviluppare tumori cutanei BCC?**

POPULATION:	soggetti ad alto rischio di sviluppare tumori cutanei BCC
INTERVENTION:	un trattamento di chemioprevenzione
COMPARISON:	nessun trattamento di chemioprevenzione
MAIN OUTCOMES:	Incidenza nuove lesioni BCC; Incidenza nuove lesioni BCC - Nicotinamide; Incidenza nuove lesioni BCC - Antiossidanti; Incidenza nuove lesioni BCC - retinoidi; Incidenza nuove lesioni BCC - celecoxib; Teratogenesi; Fotosensibilità; Dermatite irritativa; Epatotossicità - Nicotinamide; Nefrotossicità - Nicotinamide;
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

## ASSESSMENT

<b>Problem</b>		
Is the problem a priority?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably yes</li> <li><input type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>Non-melanoma skin cancer is still the most common cancer in the UK, the United States and Australia. People at increased risk of getting non-melanoma skin cancer include those with lowered immunity, a history of non-melanoma skin cancer, rare inherited genetic skin disorders, trauma to the skin, exposure to arsenic, albinism or having had psoralen and ultraviolet A treatment. Very few studies have been conducted in people at increased risk of NMSC (Bath-Hextall FJ, Leonardi-Bee J, Somchand N, Webster AC, Dellit J, Perkins W. Interventions for preventing non-melanoma skin cancers in high-risk groups. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD005414. DOI: 10.1002/14651858.CD005414.pub2.).</p>	
<b>Desirable Effects</b>		

How substantial are the desirable anticipated effects?							
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					ADDITIONAL CONSIDERATIONS	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Trivial</li> <li>○ Small</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ Large</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Included studies</p> <p>(1) Nicotinamide (Chen 2015)</p> <p>(2) Retinoids: four studies were included: acitretin vs placebo (Bouwes Bavinck 1995); oral retinol vs oral isotretinoin vs placebo (Levine 1997); oral isotretinoin vs placebo (Tangrea 1992); acitretin vs placebo (Kadakia 2012).</p> <p>(3) Antioxidants - two studies included: Oral selenium vs placebo (Clark 1996); Beta carotene vs placebo (Greenberg 1990).</p> <p>(4) FANS: Celecoxib (Elmets 2010)</p>						
	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with nessun trattamento di chemioprevenzione	Risk with un trattamento di chemioprevenzione				
	Incidenza nuove lesioni BCC	The mean incidenza nuove lesioni BCC was <b>0</b>	SMD <b>0.04 lower</b> (0.16 lower to 0.07 higher)	-	626 (8 RCTs)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>	
Incidenza nuove lesioni BCC - Nicotinamide	The mean incidenza nuove lesioni BCC - Nicotinamide was <b>0</b>	SMD <b>0</b> (0.2 lower to 0.2 higher)	-	386 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW <sup>b</sup>		
Incidenza nuove lesioni BCC - Antiossidanti	The mean incidenza nuove lesioni BCC - Antiossidanti was <b>0</b>	SMD <b>0.06 higher</b> (0.02 lower to 0.13 higher)	-	(2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW <sup>b</sup>		

Antiossidanti						
Incidenza nuove lesioni BCC - retinoidi	The mean incidenza nuove lesioni BCC - retinoidi was <b>0</b>	SMD <b>0.18 lower</b> (0.47 lower to 0.12 higher)	-	(4 RCTs)	⊕⊕○○ LOW <sup>b</sup>	
Incidenza nuove lesioni BCC - celecoxib	The mean incidenza nuove lesioni BCC - celecoxib was <b>0</b>	SMD <b>0.32 lower</b> (0.57 lower to 0.07 lower)	-	240 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW <sup>b,c</sup>	
Teratogenesi - not reported	-	-	-	-	-	
Fotosensibilità - not reported	-	-	-	-	-	
Dermatite irritativa - not reported	-	-	-	-	-	
Epatotossicità - Nicotinamide	Study population 1 per 100	<b>0 per 100</b> (0 to 4)	<b>OR 0.33</b> (0.01 to 8.19)	386 (1 RCT) <sup>d</sup>	⊕⊕○○ LOW <sup>b</sup>	
Nefrotossicità - Nicotinamide	Study population 1 per 100	<b>0 per 100</b> (0 to 4)	<b>OR 0.33</b> (0.01 to 8.19)	386 (1 RCT) <sup>d</sup>	⊕⊕○○ LOW <sup>b</sup>	

- a. Elmetts 2010 has an unclear evaluation for selection bias; In Bouwes Bavink 1995 analysis of outcome was carried out only in those participants who completed the study
- b. the CI cross the clinical decision threshold between recommending and not recommending treatment
- c. Unclear for selection bias: study labelled as randomized only
- d. Chen 2015

### Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS												
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ Small</li> <li>● Trivial</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Included studies</p> <p>(1) Nicotinamide (Chen 2015)</p> <p>(2) Retinoids: four studies were included: acitretin vs placebo (Bouwes Bavink 1995); oral retinol vs oral isotretinoin vs placebo (Levine 1997); oral isotretinoin vs placebo (Tangrea 1992); acitretin vs placebo (Kadakia 2012).</p> <p>(3) Antioxidants - two studies included: Oral selenium vs placebo (Clark 1996); Beta carotene vs placebo (Greenberg 1990).</p> <p>(4) FANS: Celecoxib (Elmetts 2010)</p> <table border="1" data-bbox="528 1297 1520 1377"> <thead> <tr> <th>Outcomes</th> <th>Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th>Relative</th> <th>No of</th> <th>Certainty of</th> <th>Comments</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)	Relative	No of	Certainty of	Comments							
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)	Relative	No of	Certainty of	Comments									

	Risk with nessun trattamento di chemioprevenzione	Risk with un trattamento di chemioprevenzione	effect (95% CI)	participants (studies)	the evidence (GRADE)	
Incidenza nuove lesioni BCC	The mean incidenza nuove lesioni BCC was <b>0</b>	SMD <b>0.04 lower</b> (0.16 lower to 0.07 higher)	-	626 (8 RCTs)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>	
Incidenza nuove lesioni BCC - Nicotinamide	The mean incidenza nuove lesioni BCC - Nicotinamide was <b>0</b>	SMD <b>0</b> (0.2 lower to 0.2 higher)	-	386 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW <sup>b</sup>	
Incidenza nuove lesioni BCC - Antiossidanti	The mean incidenza nuove lesioni BCC - Antiossidanti was <b>0</b>	SMD <b>0.06 higher</b> (0.02 lower to 0.13 higher)	-	(2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW <sup>b</sup>	
Incidenza nuove lesioni BCC - retinoidi	The mean incidenza nuove lesioni BCC - retinoidi was <b>0</b>	SMD <b>0.18 lower</b> (0.47 lower to 0.12 higher)	-	(4 RCTs)	⊕⊕○○ LOW <sup>b</sup>	
Incidenza nuove lesioni BCC - celecoxib	The mean incidenza nuove lesioni BCC - celecoxib was <b>0</b>	SMD <b>0.32 lower</b> (0.57 lower to 0.07 lower)	-	240 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW <sup>b,c</sup>	
Teratogenesi - not reported	-	-	-	-	-	
Fotosensibilità - not reported	-	-	-	-	-	



	<table border="1"> <tr> <td>Dermatite irritativa - not reported</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Epatotossicità - Nicotinamide</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2"><b>OR 0.33</b> (0.01 to 8.19)</td> <td rowspan="2">386 (1 RCT)<sup>d</sup></td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ LOW<sup>b</sup></td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>1 per 100</td> <td><b>0 per 100</b> (0 to 4)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Nefrotossicità - Nicotinamide</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2"><b>OR 0.33</b> (0.01 to 8.19)</td> <td rowspan="2">386 (1 RCT)<sup>d</sup></td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ LOW<sup>b</sup></td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>1 per 100</td> <td><b>0 per 100</b> (0 to 4)</td> </tr> </table>	Dermatite irritativa - not reported	-	-	-	-	-		Epatotossicità - Nicotinamide	Study population		<b>OR 0.33</b> (0.01 to 8.19)	386 (1 RCT) <sup>d</sup>	⊕⊕○○ LOW <sup>b</sup>		1 per 100	<b>0 per 100</b> (0 to 4)	Nefrotossicità - Nicotinamide	Study population		<b>OR 0.33</b> (0.01 to 8.19)	386 (1 RCT) <sup>d</sup>	⊕⊕○○ LOW <sup>b</sup>		1 per 100	<b>0 per 100</b> (0 to 4)	
Dermatite irritativa - not reported	-	-	-	-	-																						
Epatotossicità - Nicotinamide	Study population		<b>OR 0.33</b> (0.01 to 8.19)	386 (1 RCT) <sup>d</sup>	⊕⊕○○ LOW <sup>b</sup>																						
	1 per 100	<b>0 per 100</b> (0 to 4)																									
Nefrotossicità - Nicotinamide	Study population		<b>OR 0.33</b> (0.01 to 8.19)	386 (1 RCT) <sup>d</sup>	⊕⊕○○ LOW <sup>b</sup>																						
	1 per 100	<b>0 per 100</b> (0 to 4)																									
	<p>a. Elmetts 2010 has an unclear evaluation for selection bias; In Bouwes Bavink 1995 analysis of outcome was carried out only in those participants who completed the study</p> <p>b. the CI cross the clinical decision threshold between recommending and not recommending treatment</p> <p>c. Unclear for selection bias: study labelled as randomized only</p> <p>d. Chen 2015</p>																										
<b>Certainty of evidence</b> What is the overall certainty of the evidence of effects?																											
<b>JUDGEMENT</b>	<b>RESEARCH EVIDENCE</b>					<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>																					

<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Very low</li> <li><input checked="" type="radio"/> Low</li> <li><input type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> High</li> <li><input type="radio"/> No included studies</li> </ul>	<p>Overall certainty of evidence was judged as LOW due to imprecision of estimates</p>	
---	--	--

### Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Important uncertainty or variability</li> <li><input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability</li> <li><input type="radio"/> No important uncertainty or variability</li> </ul>	<p>No evidence found</p>	

### Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the comparison</li> <li><input checked="" type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>		

<b>Resources required</b> How large are the resource requirements (costs)?		
<b>JUDGEMENT</b>	<b>RESEARCH EVIDENCE</b>	<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large costs</li> <li>○ Moderate costs</li> <li>○ Negligible costs and savings</li> <li>○ Moderate savings</li> <li>○ Large savings</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>		
<b>Certainty of evidence of required resources</b> What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
<b>JUDGEMENT</b>	<b>RESEARCH EVIDENCE</b>	<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>		
<b>Cost effectiveness</b> Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>○ Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ No included studies</li> </ul>		
<b>Equity</b> What would be the impact on health equity?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduced</li> <li>○ Probably reduced</li> <li>● Probably no impact</li> <li>○ Probably increased</li> <li>○ Increased</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	No evidence found	L'intervento è di facile accessibilità su tutto il territorio nazionale.
<b>Acceptability</b> Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probably no</li> <li>● Probably yes</li> <li>○ Yes</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	No evidence found	Non si sono individuati fattori che possano determinare una scarsa o variabile accettabilità da parte dei principali stakeholders.
<b>Feasibility</b>		

Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably yes</li> <li><input type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	No evidence found	L'intervento è probabilmente di facile implementazione.

## SUMMARY OF JUDGEMENTS

PROBLEM	JUDGEMENT						
	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	<b>Trivial</b>	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	<b>Trivial</b>		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	<b>Low</b>	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	<b>Probably no important uncertainty or variability</b>	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	<b>Does not favor either the intervention or the comparison</b>	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know

	JUDGEMENT						
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	<b>Probably no impact</b>	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	<b>Probably yes</b>	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	<b>Probably yes</b>	Yes		Varies	Don't know

## TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention ○	<b>Conditional recommendation against the intervention</b> ●	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
---	---	---	--	---

## CONCLUSIONS

### Recommendation

Un trattamento di chemioprevenzione vs. nessun trattamento di chemioprevenzione non dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione in soggetti ad alto rischio di sviluppare tumori cutanei BCC

### Justification

---

**Subgroup considerations**

**Implementation considerations**

**Monitoring and evaluation**

**Research priorities**



## QUESTION 6

### Should Electrochemioterapia vs. chirurgia e/o radioterapia be used for soggetti con BCC?

POPULATION:	soggetti con BCC
INTERVENTION:	Elettrochemioterapia
COMPARISON:	chirurgia e/o radioterapia
MAIN OUTCOMES:	recidive %; Risposte complete; Esiti cicatriziali; dolore; infezioni; OS; Relapse free survival; Soddisfazione del paziente;
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

## ASSESSMENT

### Problem

Is the problem a priority?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probably no</li> <li>○ Probably yes</li> <li>● Yes</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Basal cell carcinoma is the most common type of skin cancer. ECT is a local and nonthermal tumor ablation modality, which combines the administration of a poorly permeant cytotoxic agent with the local application of electric pulses that induce reversible EP, thus improving drug diffusion into the cells. Through this method, the efficacy of chemotherapeutic medications increases by the use of electrical pulses which provides good local tumor control (Esmaeili 2019).</p>	
<p><b>Desirable Effects</b> How substantial are the desirable anticipated effects?</p>		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trivial</li> <li>○ Small</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ Large</li> <li>○ Varies</li> <li>● Don't know</li> </ul>	<p>We found one RCTs published as abstract (Clover 2016) and one as protocol (Euctr, I. (2010) Electrochemotherapy versus conventional surgery in treatment of basal cell carcinoma. <a href="http://www.who.int/trialsearch/trial2.aspx?Trialid=euctr2010-019260-37-ie">Http://www.who.int/trialsearch/trial2.aspx? Trialid=euctr2010-019260-37-ie</a> )</p> <p>It was not possible to retrieve any further publication of the study by Clover 2016.</p> <p>We do not either have the possibility to extract usefull data by the abstract or assess risk of bias.</p> <p>No other studies were found meeting the PICO.</p>	
<p><b>Undesirable Effects</b> How substantial are the undesirable anticipated effects?</p>		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ Small</li> <li>○ Trivial</li> <li>○ Varies</li> <li>● Don't know</li> </ul>	<p>We found one RCTs published as abstract (Clover 2016) and one as protocol (Euctr, I. (2010) Electrochemotherapy versus conventional surgery in treatment of basal cell carcinoma. <a href="http://www.who.int/trialsearch/trial2.aspx?Trialid=euctr2010-019260-37-ie">Http://www.who.int/trialsearch/trial2.aspx? Trialid=euctr2010-019260-37-ie</a> )</p> <p>It was not possible to retrieve any further publication of the study by Clover 2016.</p> <p>We do not either have the possibility to extract usefull data by the abstract or assess risk of bias.</p> <p>No other studies were found meeting the PICO.</p>	
---	---	--

### Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>● No included studies</li> </ul>		

### Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>○ Possibly</li> </ul>	no evidence found	Il panel ha considerato un grande numero di outcome di danno e di beneficio, inclusa la soddisfazione soggettiva del

<p>important uncertainty or variability</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Probably no important uncertainty or variability</li> <li>○ No important uncertainty or variability</li> </ul>		<p>paziente, per cui non si ritiene che possa esserci incertezza sulla corrispondenza degli outcome considerati con quelli considerati di valore dai pazienti.</p>
---	--	--

**Balance of effects**  
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>○ Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>● Don't know</li> </ul>		

**Resources required**  
How large are the resource requirements (costs)?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS

- Large costs
- Moderate costs
- Negligible costs and savings
- Moderate savings
- Large savings
- Varies
- Don't know

We found one cost-effectiveness study (Colombo 2008) aiming at developing an economic evaluation of ECT and analyzing, for the Italian National Healthcare System (SSN), the costs and the effectiveness of ECT using the Cliniporator in comparison with currently used treatments. Recently, electrochemotherapy (ECT) with the Cliniporator™ (IGEA Srl, Carpi [MO], Italy) has been added to clinical practice .

**Table I** Cost of electrochemotherapy

**Costs of all the categories with drugs and electrodes**

Treatment A Blm	€1,239.33
Treatment A CDDP	€1,229.25
Treatment B	€1,254.02
Treatment C Blm	€1,357.45
Treatment C CDDP	€1,347.37
Treatment D	€1,372.14

**(A) Average cost value of the different therapeutic courses** €1,299.93

Amortization cost of the equipment and maintenance	€97.50
Annual full service	€120.00

**(B) Average cost value of amortization and service cost** €108.75

**(A+B) Total cost** €1,408.68

**Note:** Treatment A (Blm): Local anesthesia, intratumoral administration of bleomycin.  
Treatment A (CDDP): Local anesthesia, intratumoral administration of cisplatin.  
Treatment B: Local anesthesia, intravenous administration of bleomycin.  
Treatment C (Blm): General anesthesia, intratumoral administration of bleomycin.  
Treatment C (CDDP): General anesthesia, intratumoral administration of cisplatin.  
Treatment D: General anesthesia, intravenous administration of bleomycin.

**Table 6** Summary of costs (all treatment alternatives)

Treatment	Cost	Source
Radiotherapy	€1,124.23	Health Ministry 2006, National Tariff Nomenclator
Electrochemotherapy (ECT)	€1,408.68	Cost survey data collection
Interferon-alpha treatment	€14,052.98	Informatore Farmaceutico 2007
Hyperthermia+ Chemo+Radio	€2,089.96	Richting et al 2003; Informatore Farmaceutico, 2007, Health Ministry 2006, National Tariff Nomenclator
Isolated limb perfusion	€18,530.47	Cost survey data collection

### Certainty of evidence of required resources

What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

JUDGEMENT

RESEARCH EVIDENCE

ADDITIONAL  
CONSIDERATI  
ONS

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Very low</li> <li>○ Low</li> <li>● Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	<p>The included study did not report cost analysis for surgery .</p> <p>There are no uncertainty that the cost of the items of resource use that differ between the options being considered</p>	
<p><b>Cost effectiveness</b> Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?</p>		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>● Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>○ Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	<p>The cost-effectiveness results confirm the favorable cost-effectiveness ratio for ECT, its applicability, and its ease of use, with a cost of €1,901.05 per achieved response. (Colombo 2008)</p>	



**Table 8** Average cost, effectiveness, and cost-effectiveness ratio per achieved tumor response and incremental cost effectiveness ratio (ICER)

Treatment	C Cost	E Effectiveness	C/E Average cost per achieved response	ΔC Delta cost	ΔE Delta effectiveness	ΔC/ΔE ICER
Radiotherapy	€1.124.23	56.0%	€2.007.55	-	-	-
ECT	€1.408.68	74.1%	€1.901.05	€284.45	18.1%	€1.571.53
Hyperthermia+Chemo+Radio	€2.089.96	73.3%	€2.851.24	-	-	Dominated
Interferon-alpha treatment	€14.052.98	43.6%	€32.268.61	-	-	Dominated
Isolated limb perfusion	€18.530.47	92.6%	€20.018.51	€17.121.79	18.5%	€92.717.29

**Table 9** Sensibility analysis: -10% cost of electrodes per procedure

Treatment	C Cost	E Effectiveness	C/E Average cost per achieved response	ΔC Delta cost	ΔE Delta effectiveness	ΔC/ΔE ICER
Radiotherapy	€1.124.23	56.0%	€2.007.55	-	-	-
ECT	€1.291.68	74.1%	€1.743.15	€167.45	18.1%	€925.12
Hyperthermia+Chemo+Radio	€2.089.96	73.3%	€2.851.24	-	-	Dominated
Interferon-alpha treatment	€14.052.98	43.6%	€32.268.61	-	-	Dominated
Isolated limb perfusion	€18.530.47	92.6%	€20.018.51	€17.238.79	18.5%	€93.350.87

**Table 10** Sensibility analysis: +10% cost of electrodes per procedure

Treatment	C Cost	E Effectiveness	C/E Average cost per achieved response	ΔC Delta cost	ΔE Delta effectiveness	ΔC/ΔE ICER
Radiotherapy	€1.124.23	56.0%	€2.007.55	-	-	-
ECT	€1.525.68	74.1%	€2.058.94	€401.45	18.1%	€2.217.94
Hyperthermia+Chemo+Radio	€2.089.96	73.3%	€2.851.24	-	-	Dominated
Interferon-alpha treatment	€14.052.98	43.6%	€32.268.61	-	-	Dominated
Isolated limb perfusion	€18.530.47	92.6%	€20.018.51	€17.004.79	18.5%	€92.083.72

## Equity

What would be the impact on health equity?

### JUDGEMENT

### RESEARCH EVIDENCE

### ADDITIONAL CONSIDERATIONS

- Reduced
- Probably reduced
- Probably no

no evidence found

Ad oggi la metodica non risulta equamente

impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		distribuita sul territorio nazionale.
<b>Acceptability</b> Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	no evidence found	L'intervento risulta probabilmente accettabile dagli stakeholders.
<b>Feasibility</b> Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	no evidence found	La tecnica risulta facilmente implementabile in centri di riferimento.

## SUMMARY OF JUDGEMENTS

JUDGEMENT							
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	<b>Don't know</b>
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	<b>Don't know</b>
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			<b>No included studies</b>
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	<b>Probably no important uncertainty or variability</b>	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	<b>Don't know</b>
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	<b>Negligible costs and savings</b>	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	<b>Moderate</b>	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	<b>Does not favor either the intervention or the comparison</b>	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	<b>Probably reduced</b>	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	<b>Probably yes</b>	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	<b>Probably yes</b>	Yes		Varies	Don't know

## TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/>	<b>Conditional recommendation against the intervention</b> <input checked="" type="radio"/>	Conditional recommendation for the intervention <input type="radio"/>	Strong recommendation for the intervention <input type="radio"/>
---	--	--	---

## CONCLUSIONS

### Recommendation

L'elettrochemioterapia vs. chirurgia e/o radioterapia non dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione in soggetti con BCC

### Justification

### Subgroup considerations

La metodica può essere presa in considerazione come alternativa alla chirurgia ed alla radioterapia in casi selezionati di BCC, in particolare nel volto, in sede perioculare e nasale, oppure in caso di numerose lesioni. Vi sono infatti prove crescenti sull'efficacia dell'elettrochemioterapia nel trattamento dei carcinomi basocellulari avanzati e recidivi nella regione testa collo. In particolare sono segnalati in letteratura ottimi risultati nelle lesioni della cute palpebrale e perioculare, dove la chirurgia potrebbe causare esiti cicatriziali non accettabili dai pazienti (Kis E.G., et al. 2019).

### Implementation considerations

### Monitoring and evaluation

## Research priorities

### QUESTION 13

Should anti-hedgehog drugs vs. be used for patients with locally advanced or metastatic BCC?

POPULATION: patients with locally advanced or metastatic BCC

<b>INTERVENTION:</b>	anti-hedgehog drugs
<b>COMPARISON:</b>	
<b>MAIN OUTCOMES:</b>	Disease control rate - Lear et al. 2018; Disease control rate - Basset-Seguín N. et al. ; Disease control rate - Sekulic A. et al. 2015; Response rate - Lear et al. 2018; Response rate - Basset-Seguín N. et al. ; Response rate - Sekulic et al. 2015; Duration of response - Lear et al. 2018; Duration of response - Basset-Seguín N et al.; Duration of response - Sekulic et al. 2015; Overall survival - Lear et al. 2018; Overall survival - Basset-Seguín N. et al.; Overall survival - Sekulic et al. 2015; Quality of life - Lear 2018; Quality of life - Basset-Seguín N. et al. ; Quality of life - Sekulic et al. 2015; Progression free survival - Lear et al. 2018; Progression free survival - Basset-Seguín N. et al.; Progression free survival - Sekulic A. et al. 2015; Rate of grade 3-5 adverse events - Lear et al. 2018; Rate of grade 3-5 adverse events in patients given vismotegib for less than 12 months - Basset-Seguín N. et al.; Rate of grade 3-5 adverse events in patients given vismotegib for 12 months or longer - Basset-Seguín N. et al.; Rate of grade 3-5 adverse events - Sekulic A. et al. 2015; Rate of all grades adverse events - Lear et al. 2018; Rate of all grades adverse events in patients given vismotegib for less than 12 months - Basset-Seguín N. et al.; Rate of all grades adverse events in patients given vismotegib for 12 months or longer - Basset-Seguín N. et al.; Rate of all grades adverse events - Sekulic A. et al. 2015; Duration of AEs - Lear et al. 2018; Duration of AEs - Basset-Seguín N. et al.; Duration of AEs - Sekulic A. et al. 2015; Weight loss grade > 1- Lear et al. 2018; Weight loss grade > 1 - Basset-Seguín N. et al.; Weight loss grade > 1 - Sekulic A. et al. 2015; Muscle spasms - Lear et al. 2018; Muscle spasms - Basset-Seguín N. et al. ; Muscle spasm - Sekulic A. et al. 2015;
<b>SETTING:</b>	inpatients
<b>PERSPECTIVE:</b>	
<b>BACKGROUND:</b>	
<b>CONFLICT OF INTERESTS:</b>	

## ASSESSMENT

### Problem

Is the problem a priority?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>Patients with locally advanced basal cell carcinoma (laBCC) or metastatic BCC (mBCC) have historically had limited treatment options. In recent years, hedgehog (Hh) pathway inhibitors (HPIs) were developed to block aberrant Hh signalling that is found in most sporadic BCCs; HPIs have demonstrated efficacy in patients with laBCC and those with mBCC. (Lear 2018)</p>	

### Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE				ADDITIONAL CONSIDERATIONS		
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trivial</li> <li>○ Small</li> <li>○ Moderate</li> <li>● Large</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	Outcomes	Impact	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)		<p>Data la natura degli studi senza un braccio di controllo, non è stato possibile stimare l'effetto relativo ed assoluto del trattamento sui vari outcome. Tuttavia, in considerazione soprattutto dell'alto tasso di risposte e di controllo di malattia, l'impatto del trattamento sugli outcome desiderabili è stato giudicato ampio.</p>	
	Disease control rate - Lear et al. 2018 follow up: 30 months	Study population	not estimable	66 (1 observational study)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>a,b</sup>		
		0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				
	Disease control rate - Basset-Seguin N. et al. follow up: median 12 months	Low	not estimable	482 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW <sup>c,d,e</sup>		
		0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				
	Disease control rate - Sekulic A. et al. 2015 follow up: median 12 months	Study population	not estimable	96 (1 observational study)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>a,b</sup>		
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)					
Response rate - Lear et al. 2018 follow up: 30 months	Study population	not estimable	66 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>			
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)					
Response rate - Basset-Seguin N. et al. follow up: median	Study population	not estimable	482 (1 observational)	⊕○○○ VERY LOW <sup>c,d,e</sup>			
	0 per	0 per 1.000					

12 months	1.000	(0 to 0)		study)	
Response rate - Sekulic et al. 2015 follow up: median 22.4 months	Study population 0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)	not estimable	96 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>
Duration of response - Lear et al. 2018 assessed with: median time 26.1 months follow up: 30 months	Low 0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)	not estimable	66 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,b</sup>
Duration of response - Basset-Seguín N et al. - not reported	-	-	-	-	-
Duration of response - Sekulic et al. 2015 assessed with: median time of 7.6 months follow up: median 22.4 months	Low 0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)	not estimable	96 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,b</sup>
Overall survival - Lear et al. 2018 assessed with:	Study population 0 per	<b>0 per 1.000</b>	not estimable	66 (1 observational study)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>a,b</sup>



	number of events follow up: 30 months	1.000	(0 to 0)		study)	
Overall survival - Basset-Seguin N. et al. assessed with: number of events follow up: median 12 months	Study population			not estimable	499 (1 observational study)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>d,e</sup>
	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)				
Overall survival - Sekulic et al. 2015 assessed with: number of events follow up: median 22.4 months	Study population			not estimable	96 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>
	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)				
Quality of life - Lear 2018 assessed with: physical functioning follow up: 30 months	Study population			not estimable	79 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,f</sup>
	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)				
Quality of life - Basset-Seguin N. et al. - not reported	-	-	-	-	-	-
Quality of life - Sekulic et al. 2015 - not reported	-	-	-	-	-	-

	Progression free survival - Lear et al. 2018 assessed with: number of events follow up: 30 months	Study population	not estimable	66 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>
		0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)		
	Progression free survival - Basset-Seguín N. et al. assessed with: number of events follow up: median 12 months	Study population	not estimable	482 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW <sup>c,d,e</sup>
		0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)		
	Progression free survival - Sekulic A. et al. 2015 assessed with: number of events follow up: median 22.4 months	Study population	not estimable	96 (1 observational study)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>a,b</sup>
	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)			
Rate of grade 3-5 adverse events - Lear et al. 2018 follow up: 30 months	Study population	not estimable	79 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW <sup>b,g</sup>	
	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)			
Rate of grade 3-5 adverse events in patients given vismotegib for less	Study population	not estimable	314 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW <sup>d,e,g</sup>	
	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)			

than 12 months - Basset-Seguin N. et al.	1.000	(0 to 0)			
Rate of grade 3-5 adverse events in patients given vismotegeb for 12 months or longer - Basset-Seguin N. et al.	Study population 0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)	not estimable	185 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW <sup>d,e,g</sup>
Rate of grade 3-5 adverse events - Sekulic A. et al. 2015 follow up: median 22.4 months	Study population 0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)	not estimable	104 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>
Rate of all grades adverse events - Lear et al. 2018 follow up: 30 months	Adverse events (AEs), regardless of causality, reported in ≥20% of all patients treated with sonidegeb		-	(1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW <sup>b,g</sup>
Rate of all grades adverse events in patients given vismotegeb for less than 12 months - Basset-Seguin N. et al. follow up: median 12 months	Study population 0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)	not estimable	314 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW <sup>c,d,e</sup>

	Rate of all grades adverse events in patients given vismotegeb for 12 months or longer - Basset-Seguini N. et al.	Study population	not estimable	185 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW <sup>b,d,g</sup>	
		0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)			
	Rate of all grades adverse events - Sekulic A. et al. 2015 follow up: median 22.4 months	Study population	not estimable	104 (1 observational study)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>a,b</sup>	
		0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)			
	Duration of AEs - Lear et al. 2018 - not reported	-	-	-	-	-
	Duration of AEs - Basset-Seguini N. et al. - not reported	-	-	-	-	-
	Duration of AEs - Sekulic A. et al. 2015 - not reported	-	-	-	-	-
Weight loss grade > 1- Lear et al. 2018 follow up: 30 months	Study population	not estimable	79 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW <sup>b,g</sup>		
	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)				
Weight loss grade >	Study population	not	499	⊕○○○		

1 - Basset-Seguín N. et al.	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)	estimable	(1 observational study)	VERY LOW <sup>d,e,g</sup>
Weight loss grade > 1 - Sekulic A. et al. 2015 follow up: median 22.4 months	Study population		not estimable	104 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,b</sup>
	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)			
Muscle spasms - Lear et al. 2018 follow up: 30 months	Study population		not estimable	79 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW <sup>b,g</sup>
	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)			
Muscle spasms - Basset-Seguín N. et al.	Study population		not estimable	499 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW <sup>d,e,g</sup>
	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)			
Muscle spasm - Sekulic A. et al. 2015 follow up: median 22.4 months	Study population		not estimable	104 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,b</sup>
	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)			
<p>a. Results referred to an independent review</p> <p>b. We decided to downgrade for imprecision because the optimal information size is not met</p> <p>c. We decided to downgrade for risk of bias due to the open-label nature of the study. No central review was performed</p> <p>d. We decided to downgrade the quality of evidence for risk of bias because authors stated that "This study was designed by the investigator and</p>					

representatives of the funder. Funder representatives participated in study design, study steering committee meetings, gathering, analysis or interpretation of the data, writing the report, and had access to the raw data".

- e. Although results referred to an interim analysis we decided to not downgrade for imprecision because OIS met
- f. Self-reported questionnaire
- g. Self-reported AEs

### Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

#### JUDGEMENT

- Large
- Moderate
- Small
- Trivial
- Varies
- Don't know

#### RESEARCH EVIDENCE

Outcomes	Impact	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)		
Disease control rate - Lear et al. 2018 follow up: 30 months	Study population		not estimable	66 (1 observational study)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>a,b</sup>
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)			
Disease control rate - Basset-Seguin N. et al. follow up: median 12 months	Low		not estimable	482 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW <sup>c,d,e</sup>
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)			
Disease control rate	Study population		not	96	⊕⊕⊕○

#### ADDITIONAL CONSIDERATIONS

Data la natura degli studi senza un braccio di controllo, non è stato possibile stimare l'effetto relativo ed assoluto del trattamento sui vari outcome. Tuttavia, in considerazione dell'alta incidenza di effetti collaterali, anche se generalmente di grado lieve o moderato (grado 1 e 2), l'impatto del trattamento sugli outcome indesiderabili è stato giudicato moderato.

- Sekulic A. et al. 2015 follow up: median 12 months	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)	estimable	(1 observational study)	MODERATE <sup>a,b</sup>
Response rate - Lear et al. 2018 follow up: 30 months	Study population		not estimable	66 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>
	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)			
Response rate - Basset-Seguin N. et al. follow up: median 12 months	Study population		not estimable	482 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW <sup>c,d,e</sup>
	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)			
Response rate - Sekulic et al. 2015 follow up: median 22.4 months	Study population		not estimable	96 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>
	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)			
Duration of response - Lear et al. 2018 assessed with: median time 26.1 months follow up: 30 months	Low		not estimable	66 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,b</sup>
	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)			
Duration of response - Basset-Seguin N et al. - not	-	-	-	-	-

reported					
Duration of response - Sekulic et al. 2015 assessed with: median time of 7.6 months follow up: median 22.4 months	Low		not estimable	96 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,b</sup>
	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)			
Overall survival - Lear et al. 2018 assessed with: number of events follow up: 30 months	Study population		not estimable	66 (1 observational study)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>a,b</sup>
	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)			
Overall survival - Basset-Seguin N. et al. assessed with: number of events follow up: median 12 months	Study population		not estimable	499 (1 observational study)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>d,e</sup>
	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)			
Overall survival - Sekulic et al. 2015 assessed with: number of events follow up: median 22.4 months	Study population		not estimable	96 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>
	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)			



	Quality of life - Lear 2018 assessed with: physical functioning follow up: 30 months	Study population		not estimable	79 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,f</sup>
		0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)			
	Quality of life - Basset-Seguin N. et al. - not reported	-	-	-	-	-
	Quality of life - Sekulic et al. 2015 - not reported	-	-	-	-	-
	Progression free survival - Lear et al. 2018 assessed with: number of events follow up: 30 months	Study population		not estimable	66 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>
		0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)			
Progression free survival - Basset- Seguin N. et al. assessed with: number of events follow up: median 12 months	Study population		not estimable	482 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW <sup>c,d,e</sup>	
	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)				
Progression free	Study population		not	96	⊕⊕⊕○	

survival - Sekulic A. et al. 2015 assessed with: number of events follow up: median 22.4 months	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)	estimable	(1 observational study)	MODERATE <sup>a,b</sup>
Rate of grade 3-5 adverse events - Lear et al. 2018 follow up: 30 months	Study population		not estimable	79 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW <sup>b,g</sup>
	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)			
Rate of grade 3-5 adverse events in patients given vismotegib for less than 12 months - Basset-Seguin N. et al.	Study population		not estimable	314 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW <sup>d,e,g</sup>
	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)			
Rate of grade 3-5 adverse events in patients given vismotegib for 12 months or longer - Basset-Seguin N. et al.	Study population		not estimable	185 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW <sup>d,e,g</sup>
	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)			
Rate of grade 3-5 adverse events - Sekulic A. et al. 2015 follow up: median 22.4 months	Study population		not estimable	104 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>
	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)			

	Rate of all grades adverse events - Lear et al. 2018 follow up: 30 months	Adverse events (AEs), regardless of causality, reported in ≥20% of all patients treated with sonidegib		-	(1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW <sup>b,g</sup>
	Rate of all grades adverse events in patients given vismotegib for less than 12 months - Basset-Seguín N. et al. follow up: median 12 months	Study population 0 per 1.000 <b>0 per 1.000</b> (0 to 0)		not estimable	314 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW <sup>c,d,e</sup>
	Rate of all grades adverse events in patients given vismotegib for 12 months or longer - Basset-Seguín N. et al.	Study population 0 per 1.000 <b>0 per 1.000</b> (0 to 0)		not estimable	185 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW <sup>b,d,g</sup>
	Rate of all grades adverse events - Sekulic A. et al. 2015 follow up: median 22.4 months	Study population 0 per 1.000 <b>0 per 1.000</b> (0 to 0)		not estimable	104 (1 observational study)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>a,b</sup>
	Duration of AEs - Lear et al. 2018 - not reported	-	-	-	-	-

Duration of AEs - Basset-Seguín N. et al. - not reported	-	-	-	-	-	
Duration of AEs - Sekulic A. et al. 2015 - not reported	-	-	-	-	-	
Weight loss grade > 1- Lear et al. 2018 follow up: 30 months	Study population		not estimable	79 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW <sup>b,g</sup>	
	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)				
Weight loss grade > 1 - Basset-Seguín N. et al.	Study population		not estimable	499 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW <sup>d,e,g</sup>	
	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)				
Weight loss grade > 1 - Sekulic A. et al. 2015 follow up: median 22.4 months	Study population		not estimable	104 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,b</sup>	
	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)				
Muscle spasms - Lear et al. 2018 follow up: 30 months	Study population		not estimable	79 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW <sup>b,g</sup>	
	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)				
Muscle spasms -	Study population		not	499	⊕⊕○○	

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="564 256 772 411">Basset-Seguín N. et al.</td> <td data-bbox="772 256 880 411">0 per 1.000</td> <td data-bbox="880 256 1043 411"><b>0 per 1.000</b> (0 to 0)</td> <td data-bbox="1043 256 1160 411">estimable</td> <td data-bbox="1160 256 1305 411">(1 observational study)</td> <td data-bbox="1305 256 1473 411">LOW<sup>d,e,g</sup></td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 411 772 600" rowspan="2">Muscle spasm - Sekulic A. et al. 2015 follow up: median 22.4 months</td> <td colspan="2" data-bbox="772 411 1043 491">Study population</td> <td data-bbox="1043 411 1160 600" rowspan="2">not estimable</td> <td data-bbox="1160 411 1305 600" rowspan="2">104 (1 observational study)</td> <td data-bbox="1305 411 1473 600" rowspan="2">⊕○○○ VERY LOW<sup>a,b</sup></td> </tr> <tr> <td data-bbox="772 491 880 600">0 per 1.000</td> <td data-bbox="880 491 1043 600"><b>0 per 1.000</b> (0 to 0)</td> </tr> </table>	Basset-Seguín N. et al.	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)	estimable	(1 observational study)	LOW <sup>d,e,g</sup>	Muscle spasm - Sekulic A. et al. 2015 follow up: median 22.4 months	Study population		not estimable	104 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,b</sup>	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)	
Basset-Seguín N. et al.	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)	estimable	(1 observational study)	LOW <sup>d,e,g</sup>											
Muscle spasm - Sekulic A. et al. 2015 follow up: median 22.4 months	Study population		not estimable	104 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,b</sup>											
	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)														
<p>a. Results referred to an independent review</p> <p>b. We decided to downgrade for imprecision because the optimal information size is not met</p> <p>c. We decided to downgrade for risk of bias due to the open-label nature of the study. No central review was performed</p> <p>d. We decided to downgrade the quality of evidence for risk of bias because authors stated that "This study was designed by the investigator and representatives of the funder. Funder representatives participated in study design, study steering committee meetings, gathering, analysis or interpretation of the data, writing the report, and had access to the raw data".</p> <p>e. Although results referred to an interim analysis we decided to not downgrade for imprecision because OIS met</p> <p>f. Self-reported questionnaire</p> <p>g. Self-reported AEs</p>																
<p><b>Certainty of evidence</b> What is the overall certainty of the evidence of effects?</p>																
<b>JUDGEMENT</b>	<b>RESEARCH EVIDENCE</b>			<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>												

<ul style="list-style-type: none"> <li>● Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	<p>Overall quality of evidence was judged as VERY LOW due to risk of bias and imprecision of some estimates</p>	<p>Il principale motivo per cui la qualità delle evidenze è stata giudicata molto bassa è l'assenza di studi randomizzati che rispondano al quesito. Tuttavia, occorre sottolineare che lo studio non randomizzato era l'unico disegno di studio possibile in quanto non esiste un trattamento sistemico alternativo considerato uno standard terapeutico nel setting considerato.</p>
--	---	--

## Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>○ Possibly important uncertainty or variability</li> <li>● Probably no important uncertainty or variability</li> <li>○ No important uncertainty or variability</li> </ul>	<p>no evidence found</p>	<p>Il panel ha considerato un grande numero di outcome di beneficio e di danno che verosimilmente comprendono gli outcome considerati importanti da parte dei pazienti</p>

## Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>○ Probably favors the intervention</li> <li>● Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>		<p>Il bilancio tra outcomes desiderabili e non desiderabili favorisce l'intervento soprattutto in considerazione dell'alto tasso di risposte e di controllo di malattia, a fronte di tossicità giudicate come moderate.</p>

<b>Equity</b> What would be the impact on health equity?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably reduced</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably no impact</li> <li><input type="radio"/> Probably increased</li> <li><input type="radio"/> Increased</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	No evidence found	1 prob increased  3 no impact  Aggiun gere le coniderazioni emerse durante la riunione legate al giudizio espresso
<b>Acceptability</b> Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably yes</li> <li><input type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	No evidence found	Aggiun gere le coniderazioni emerse durante la riunione legate al giudizio espresso
<b>Feasibility</b> Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>		Aggiun gere le coniderazioni emerse durante la riunione legate al giudizio espresso

## SUMMARY OF JUDGEMENTS

	JUDGEMENT						
<b>PROBLEM</b>	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know
<b>DESIRABLE EFFECTS</b>	Trivial	Small	Moderate	<b>Large</b>		Varies	Don't know
<b>UNDESIRABLE EFFECTS</b>	Large	<b>Moderate</b>	Small	Trivial		Varies	Don't know
<b>CERTAINTY OF EVIDENCE</b>	<b>Very low</b>	Low	Moderate	High			No included studies
<b>VALUES</b>	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	<b>Probably no important uncertainty or variability</b>	No important uncertainty or variability			
<b>BALANCE OF EFFECTS</b>	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	<b>Favors the intervention</b>	Varies	Don't know
<b>EQUITY</b>	Reduced	Probably reduced	<b>Probably no impact</b>	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
<b>ACCEPTABILITY</b>	No	Probably no	<b>Probably yes</b>	Yes		Varies	Don't know
<b>FEASIBILITY</b>	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know

## TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ○	<b>Strong recommendation for the intervention</b> ●
---	--	--	--

## CONCLUSIONS

Recommendation



---

Un trattamento con anti-hedgehog dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione in pazienti con BCC localmente avanzato o metastatico

### Justification

### Subgroup considerations

### Implementation considerations

### Monitoring and evaluation

### Research priorities





## Appendice 2: Flow di selezione degli studi



### Quesito 1

((((((((((("Sunscreening Agents"[Mesh] OR "sunscreen spf OR "Sunscreen SPF 30OR "Sunscreen SPF 40" OR "Sunscreen SPF 50" OR sunblock\* OR sun tan lotion\* OR suntan lotion\* OR sun screen\* OR sunburn cream\* OR sun cream\* OR block out OR sunscreen\*OR suncream OR sunblock OR "suncream emulsion" OR "high sun protection factors (SPF)" AND (((((((("Ultraviolet Rays"[Mesh] OR "ultraviolet radiation OR "uvr" OR "ultraviolet radiation UVR" AND (excessive OR exposure OR Prolonged))))))))))))))))

### Quesito 2

((((((((((("Skin Neoplasms/diagnosis"[Mesh] OR "Skin Neoplasms/pathology"[Mesh])) OR ("Melanoma/diagnosis"[Mesh] OR "Melanoma/pathology"[Mesh])) OR ("Nevus, Pigmented/diagnosis"[Mesh] OR "Nevus, Pigmented/pathology"[Mesh])) OR "skin neoplasms" OR melanoma OR nevus OR "skin lesions" OR "atypical nevus"OR "early melanoma" OR "pigmented lesions" AND (((("Diagnosis, Differential"[Mesh] AND ("digital dermoscopy" OR dermoscopy))

### Quesito 3

((((((((((("Melanoma/diagnostic imaging"[Mesh] OR "Melanoma/pathology"[Mesh])) OR ("Nevus, Pigmented/diagnostic imaging"[Mesh] OR "Nevus, Pigmented/pathology"[Mesh])) OR (((("Skin Neoplasms/diagnostic imaging"[Mesh] OR "Skin Neoplasms/pathology"[Mesh])) OR ("skin neoplasms"[Title/Abstract] OR melanoma[Title/Abstract] OR nevus[Title/Abstract] OR "skin lesions"[Title/Abstract] OR "atypical nevus"[Title/Abstract] OR "early melanoma"[Title/Abstract])) OR pigmented lesions[Title/Abstract] AND (((("Diagnosis, Differential"[Mesh] AND ("Dermoscopy"[Mesh] OR "Microscopy, Confocal"[Mesh:noexp] OR (dermoscopy OR "digital dermoscopy" OR "Confocal microscopy" OR "confocal laser scanning microscopy (CLSM)"))

### Quesito 4

"Carcinoma, Basal Cell"[Mesh] OR "basal cell carcinoma" OR "nodular BCC" OR naevoid BCC OR basal cell nevus syndrome[MeSH Terms] OR "basal cell nevus syndrome" OR "basal cell epithelioma" OR "non melanoma skin cancer" AND (((((((("surgical procedures"[Title/Abstract] OR "surgical excision"[Title/Abstract] OR "excision margins"[Title/Abstract] OR "margins"[Title/Abstract])))))) OR /=0.3 mm) OR <0.3 mm)

### Quesito 5

((((((((((("Carcinoma, Basal Cell"[Mesh] AND Humans[Mesh])) OR "basal cell carcinoma") OR "nodular BCC") OR naevoid BCC) OR basal cell nevus syndrome[MeSH Terms] OR "basal cell nevus syndrome") OR "basal cell epithelioma") OR "non melanoma skin cancer")) AND (((((((("Mohs Surgery"[Mesh] OR "mohs surgery" [Title/Abstract] OR "micrographic mohs surgery"[Title/Abstract] OR "mohs micrographic surgery"[Title/Abstract])

### Quesito 6

((((((((((((((("Carcinoma, Basal Cell"[Mesh] OR "basal cell carcinoma") OR "nodular BCC") OR naevoid BCC) OR basal cell nevus syndrome[MeSH Terms] OR "basal cell nevus syndrome") OR "basal cell epithelioma") OR "non melanoma skin cancer")))) OR ("Carcinoma, Basal Cell/radiotherapy"[Mesh] AND (((("Radiotherapy"[Mesh] OR radiotherapy[Title/Abstract]))

### Quesito 7a-f

((((((((((((((("Carcinoma, Basal Cell"[Mesh] OR "basal cell carcinoma") OR "nodular BCC") OR naevoid BCC) OR basal cell nevus syndrome[MeSH Terms] OR "basal cell nevus syndrome") OR "basal cell epithelioma")))) AND (((((((("imiquimod"[Supplementary Concept] OR "Fluorouracil"[Mesh:noexp] OR "Cryosurgery"[Mesh] OR "photodynamic therapy pdt"[Title/Abstract] OR "co2 laser"[Title/Abstract] OR "carbon dioxide laser ablation"[Title/Abstract] OR "curettage electrodesiccation"[Title/Abstract] OR "imiquimod"[Title/Abstract] OR "5 fluorouracil 5 fu"[Title/Abstract] OR "cryosurgery"[Title/Abstract])

### Quesito 8

((((((((((((((("Carcinoma, Basal Cell"[Mesh] OR "basal cell carcinoma") OR "nodular BCC") OR naevoid BCC) OR basal cell nevus syndrome[MeSH Terms] OR "basal cell nevus syndrome") OR "basal cell epithelioma") OR "non melanoma skin cancer")))) AND (((("Recurrence"[Mesh:noexp] OR (recurrence[Title/Abstract] OR relapse[Title/Abstract])) AND (radiotherapy OR surgery)

### Quesito 9

(((((("Carcinoma, Basal Cell"[Mesh] OR "basal cell carcinoma" OR "nodular BCC" OR naevoid BCC OR basal cell nevus syndrome[MeSH Terms] OR "basal cell nevus syndrome" OR "basal cell epithelioma")) AND (((("advanced cancer"[Title/Abstract] OR (neoplas\*[Title/Abstract] OR tumor\*[Title/Abstract] OR tumour\*[Title/Abstract] OR malignan\*[All Fields])) AND ((((((("Positron Emission Tomography Computed Tomography"[Mesh] OR ("Magnetic Resonance Imaging"[Mesh]))) OR ((PET[Title/Abstract] OR CT[Title/Abstract] OR PET-CT Scan[Title/Abstract] OR MRI[Title/Abstract] OR whole-body PET-MRI[Title/Abstract] OR Total body CT[Title/Abstract]))

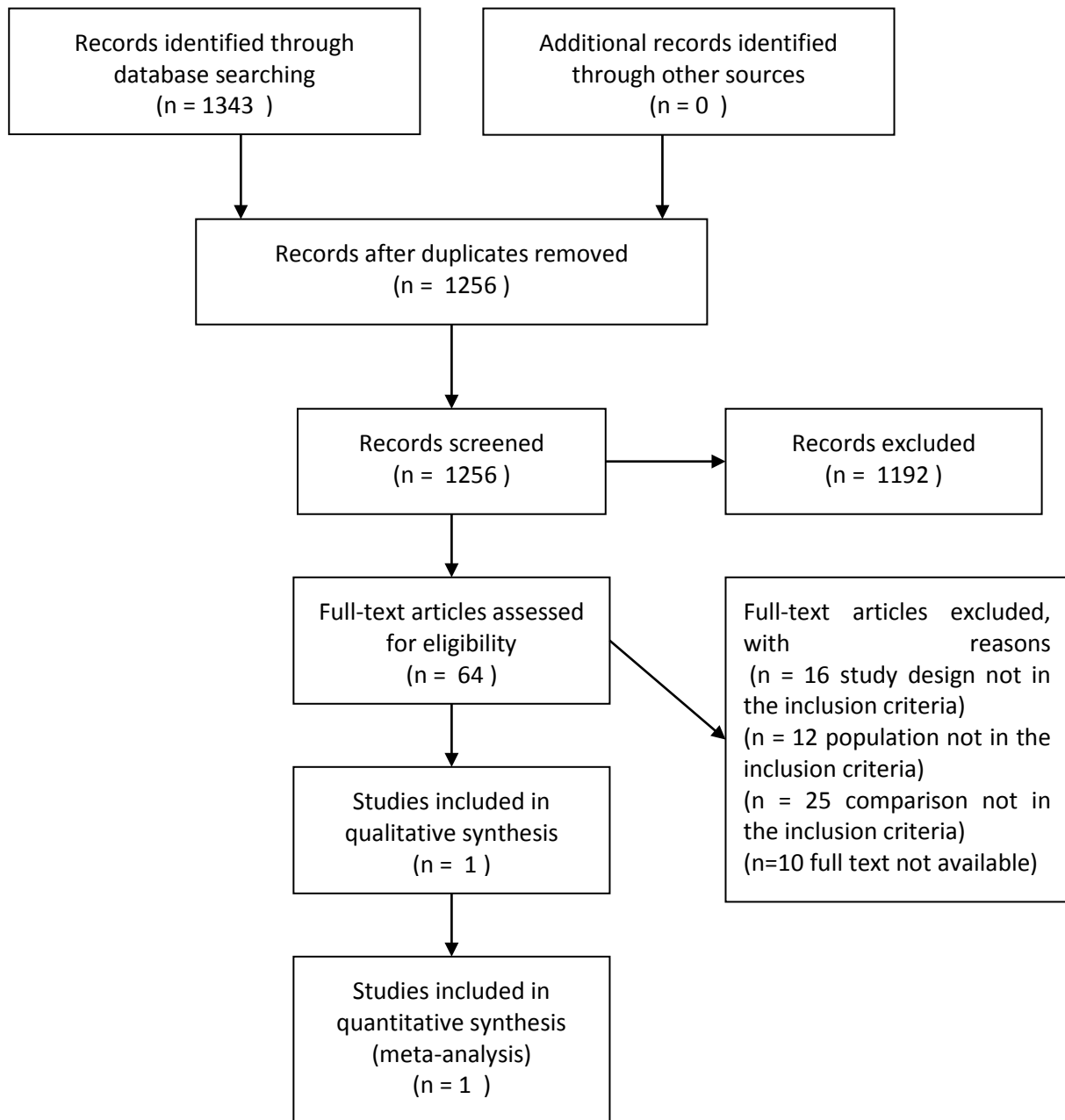
### Quesito 10

((((((("Carcinoma, Basal Cell"[Mesh] OR "basal cell carcinoma" OR "nodular BCC" OR naevoid BCC OR basal cell nevus syndrome[MeSH Terms] OR "basal cell nevus syndrome" OR "basal cell epithelioma")) AND (((("advanced cancer"[Title/Abstract] OR (neoplas\*[Title/Abstract] OR tumor\*[Title/Abstract] OR tumour\*[Title/Abstract] OR malignan\*[All Fields])) AND (((((((("Positron Emission Tomography Computed Tomography"[Mesh] OR ("Magnetic Resonance Imaging"[Mesh]))) OR ((PET[Title/Abstract] OR CT[Title/Abstract] OR PET-CT Scan[Title/Abstract] OR MRI[Title/Abstract] OR whole-body PET-MRI[Title/Abstract] OR Total body CT[Title/Abstract]))) AND ("follow up" OR "follow-up"))

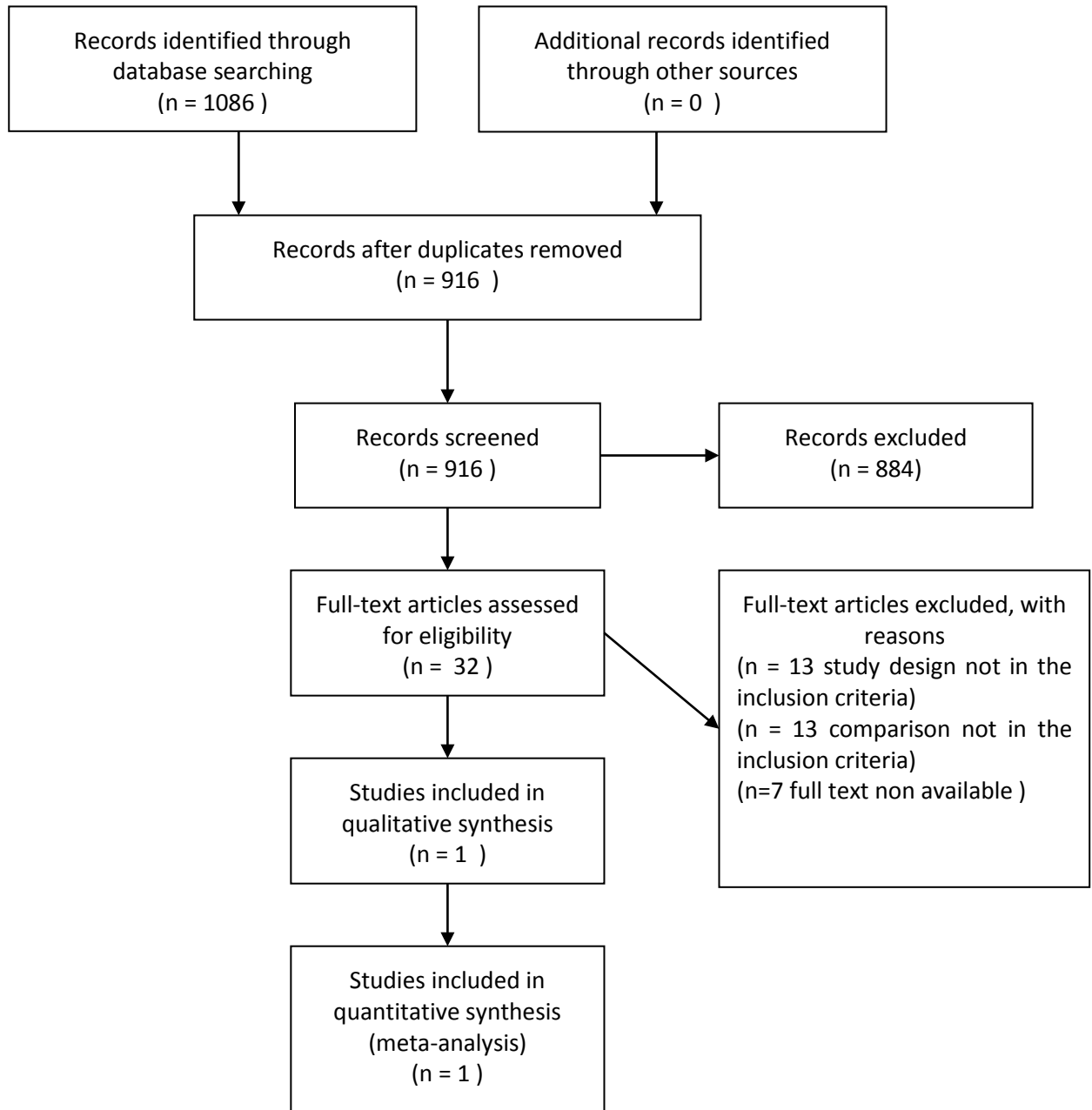
### Quesito 11

(((((("Carcinoma, Basal Cell"[Mesh] OR "basal cell carcinoma" OR "nodular BCC" OR naevoid BCC OR basal cell nevus syndrome[MeSH Terms] OR "basal cell nevus syndrome" OR "basal cell epithelioma")) AND (((("advanced cancer"[Title/Abstract] OR (neoplas\*[Title/Abstract] OR tumor\*[Title/Abstract] OR tumour\*[Title/Abstract] OR malignan\*[All Fields]))) AND (((((((("Hedgehog pathway inhibitor") OR Vismodegib OR (GDC-0449) [Title/Abstract] OR Vismodegib[Title/Abstract] OR "erivedge"[Title/Abstract] OR "sonidegib"[Title/Abstract])) OR (((("Palliative Care"[Mesh]) OR "palliative care"[Title/Abstract] OR "best supportive care"[Title/Abstract]))

PRISMA 2009 Flow Diagram Q1

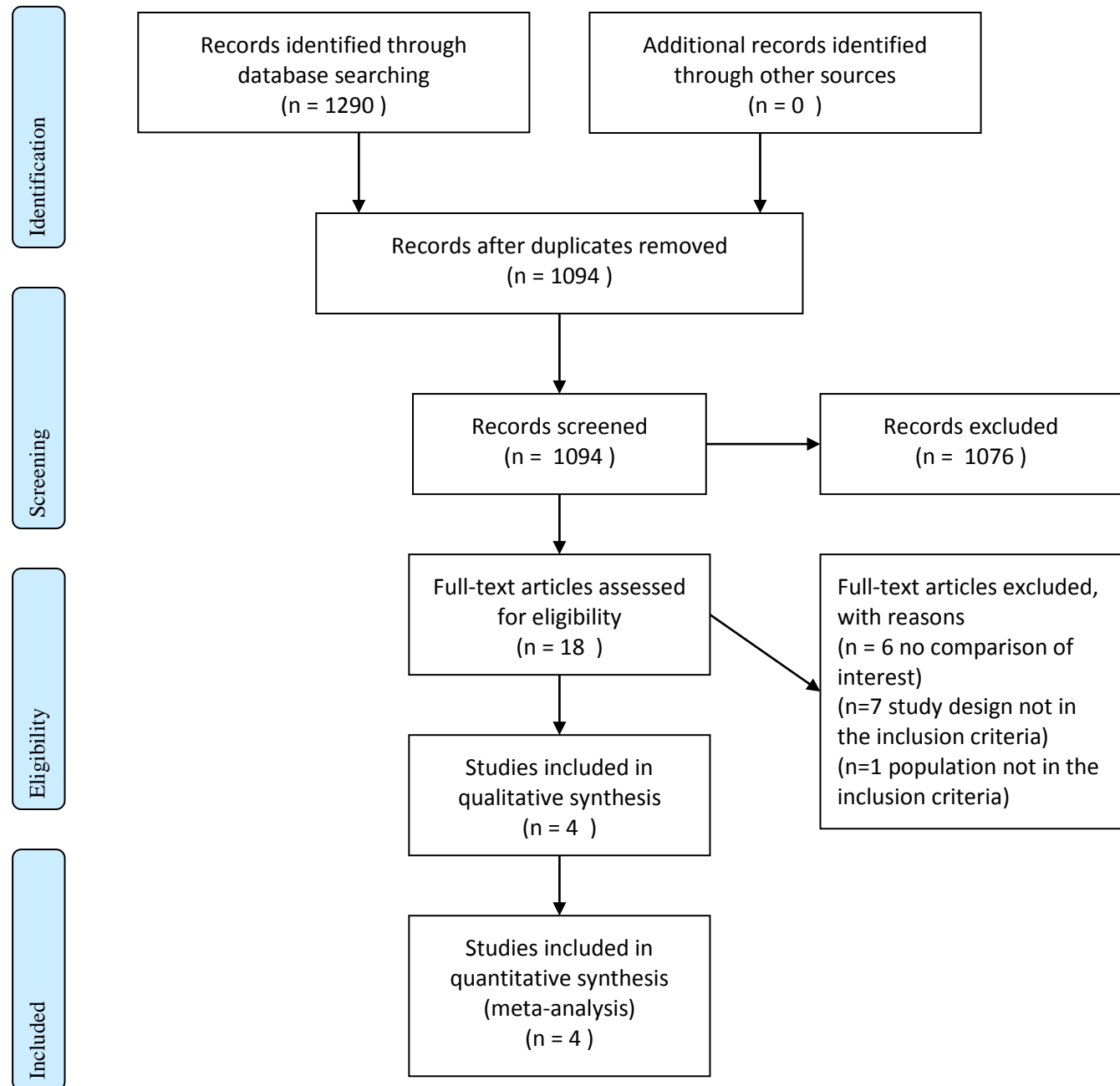


PRISMA 2009 Flow Diagram Q2





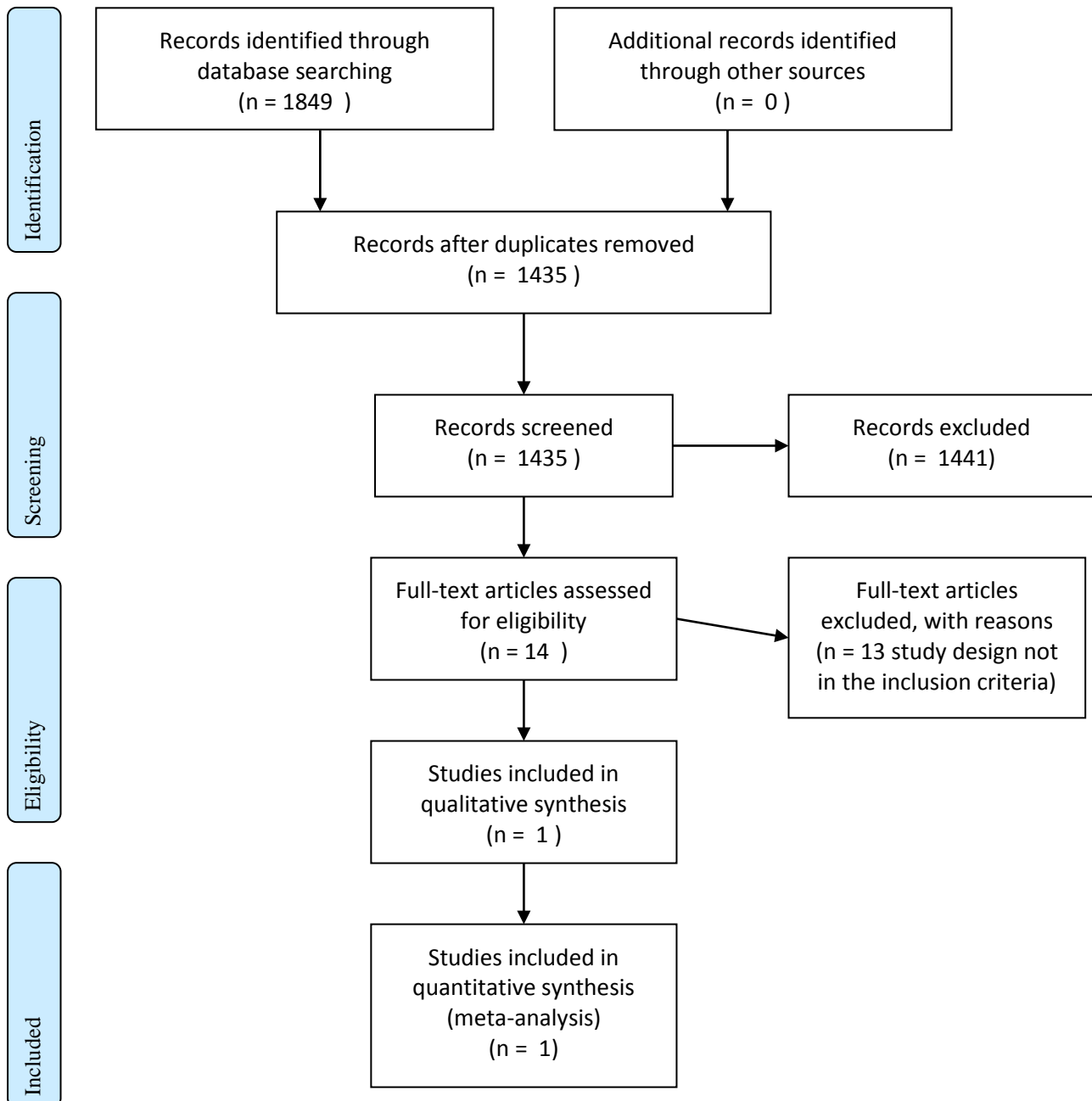
PRISMA 2009 Flow Diagram Q3





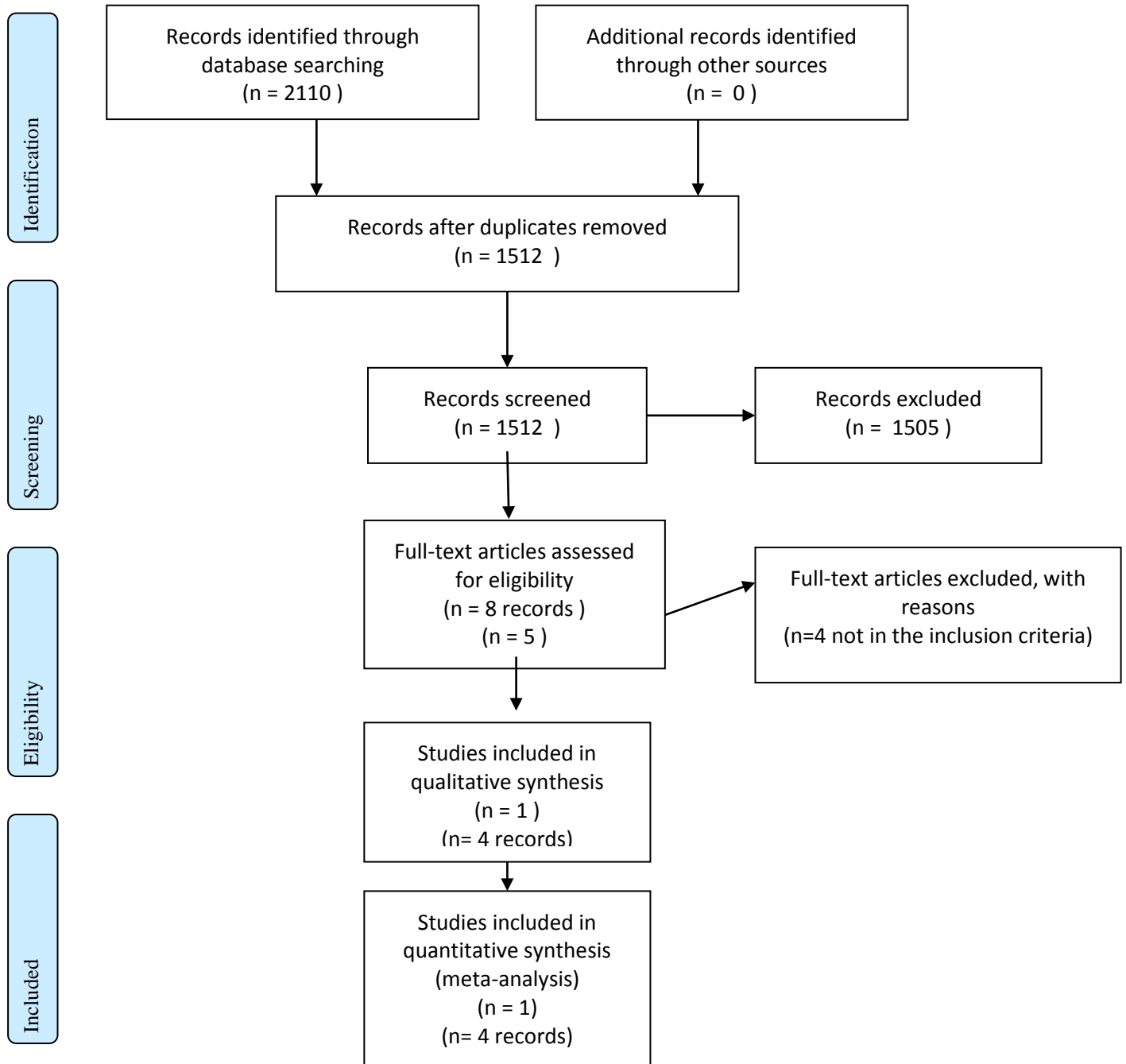


PRISMA 2009 Flow Diagram Q4

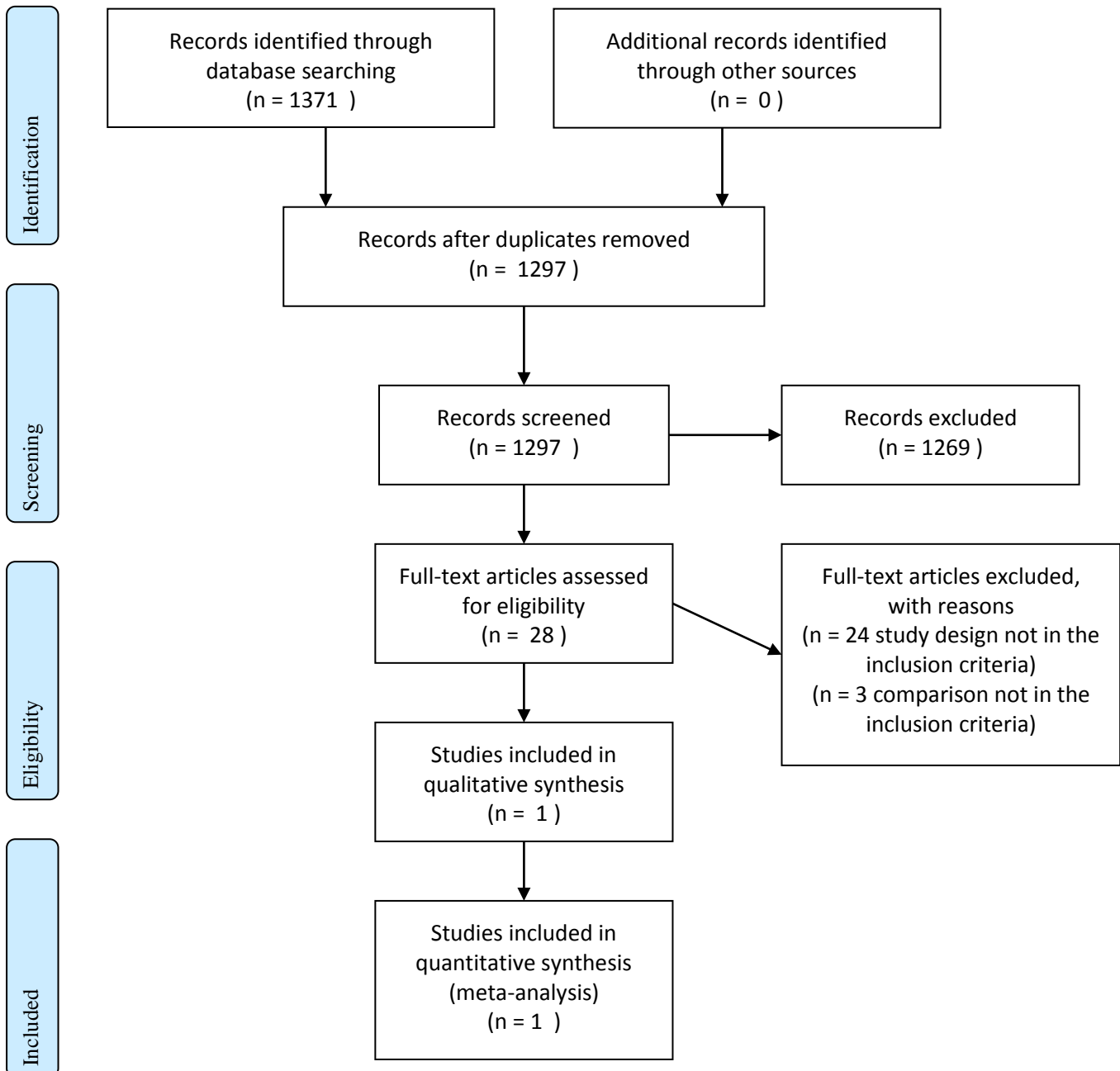




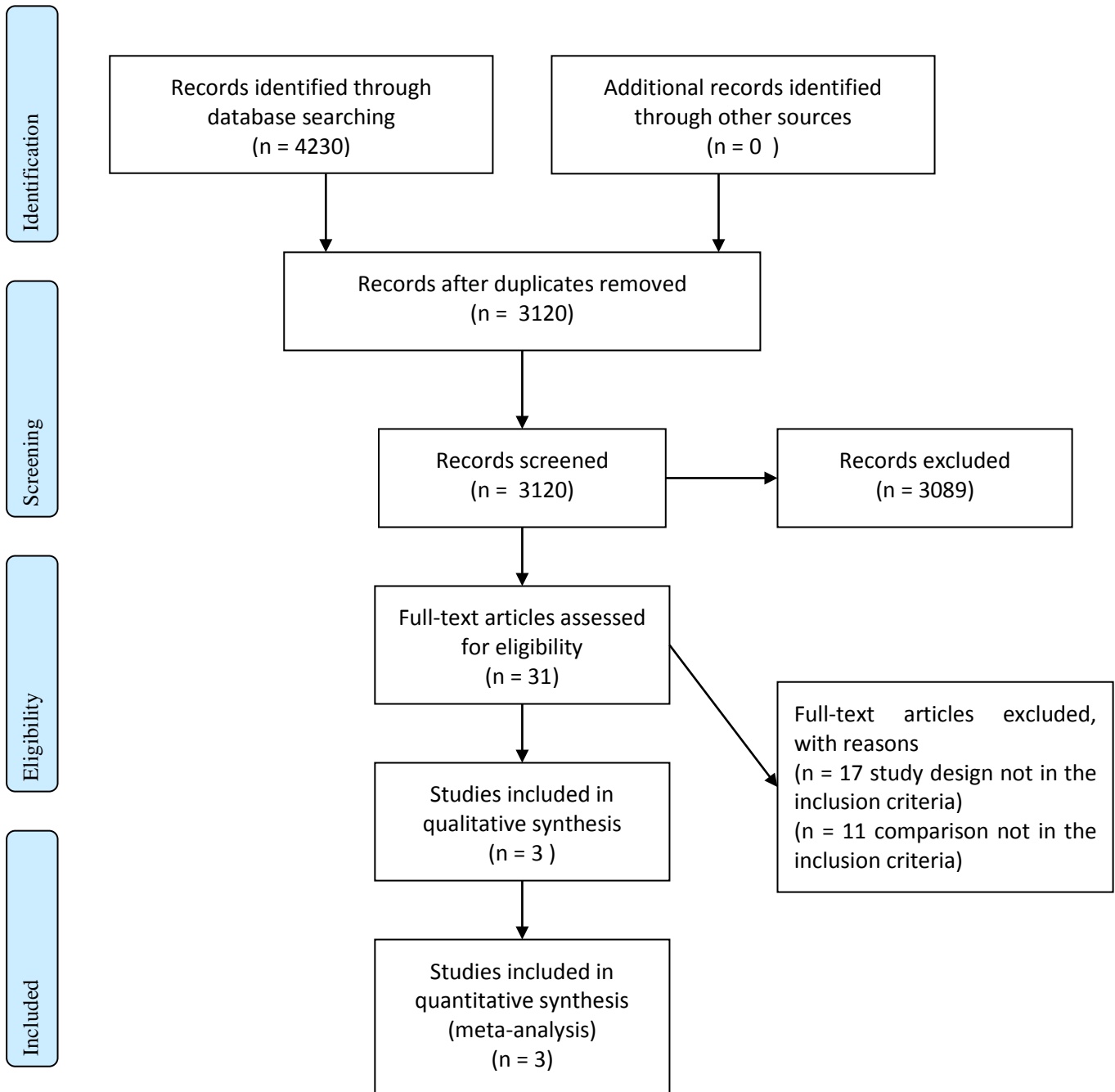
PRISMA 2009 Flow Diagram Q5



PRISMA 2009 Flow Diagram Q6

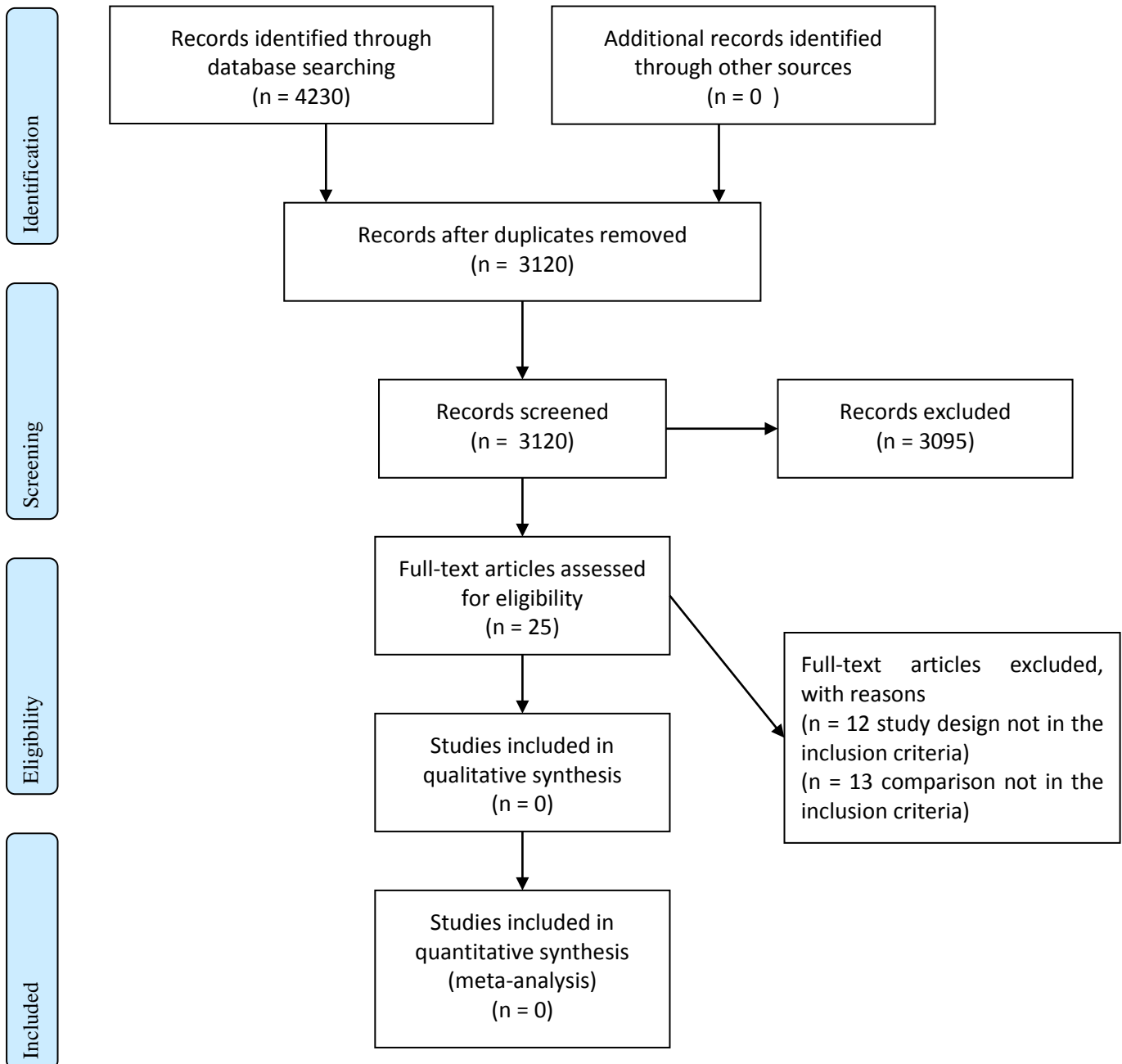


PRISMA 2009 Flow Diagram Q7a



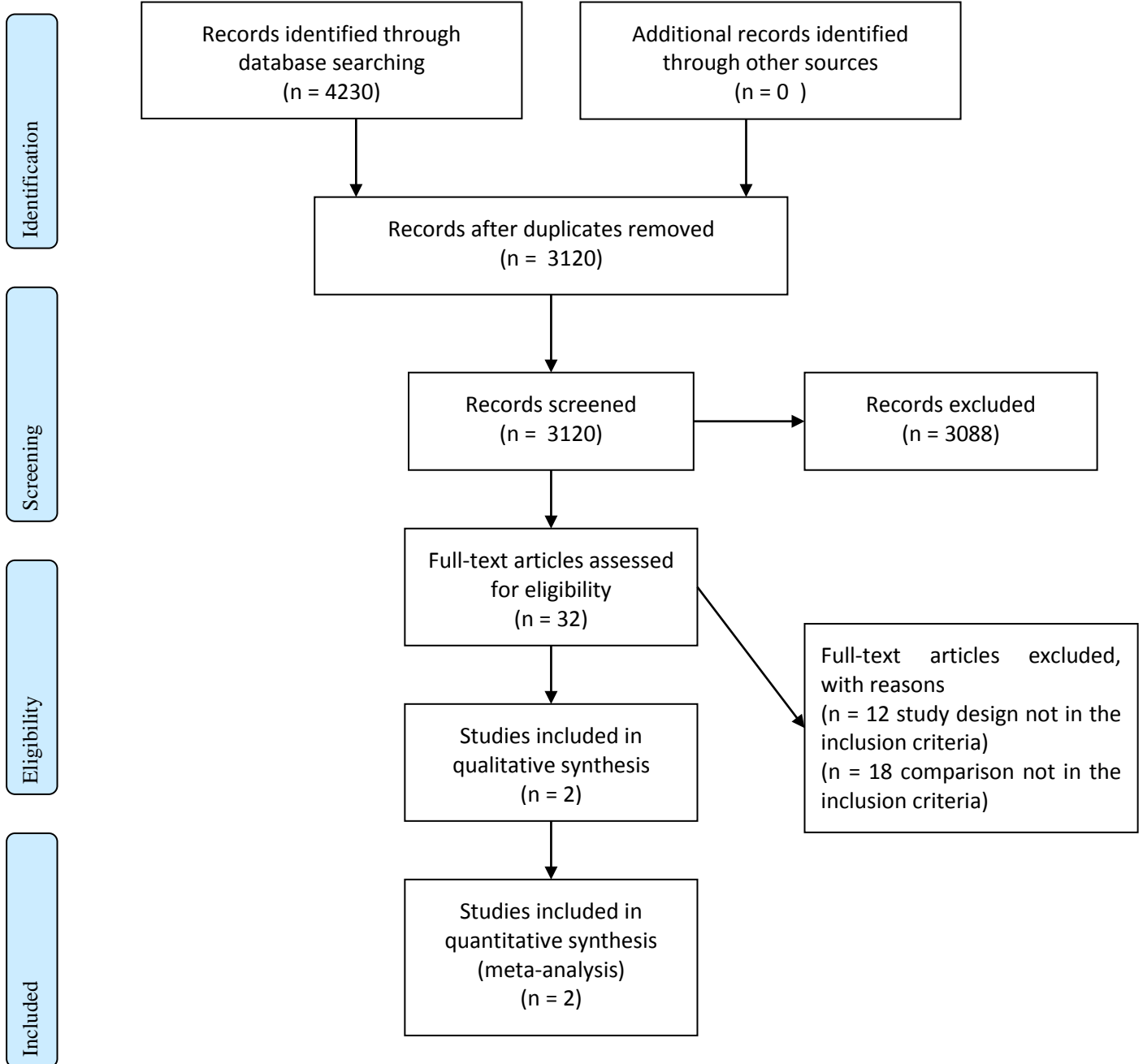


PRISMA 2009 Flow Diagram Q7b

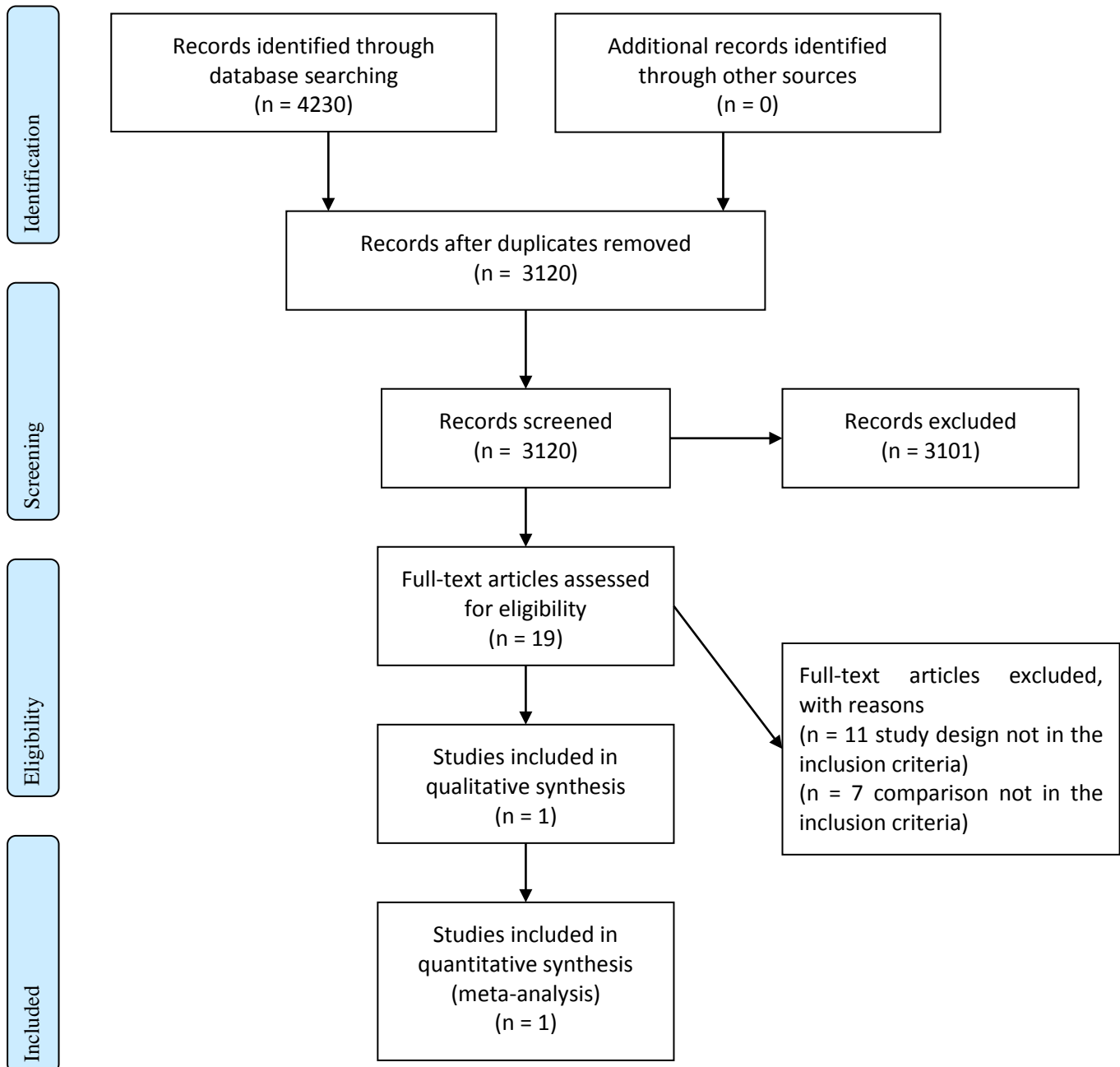




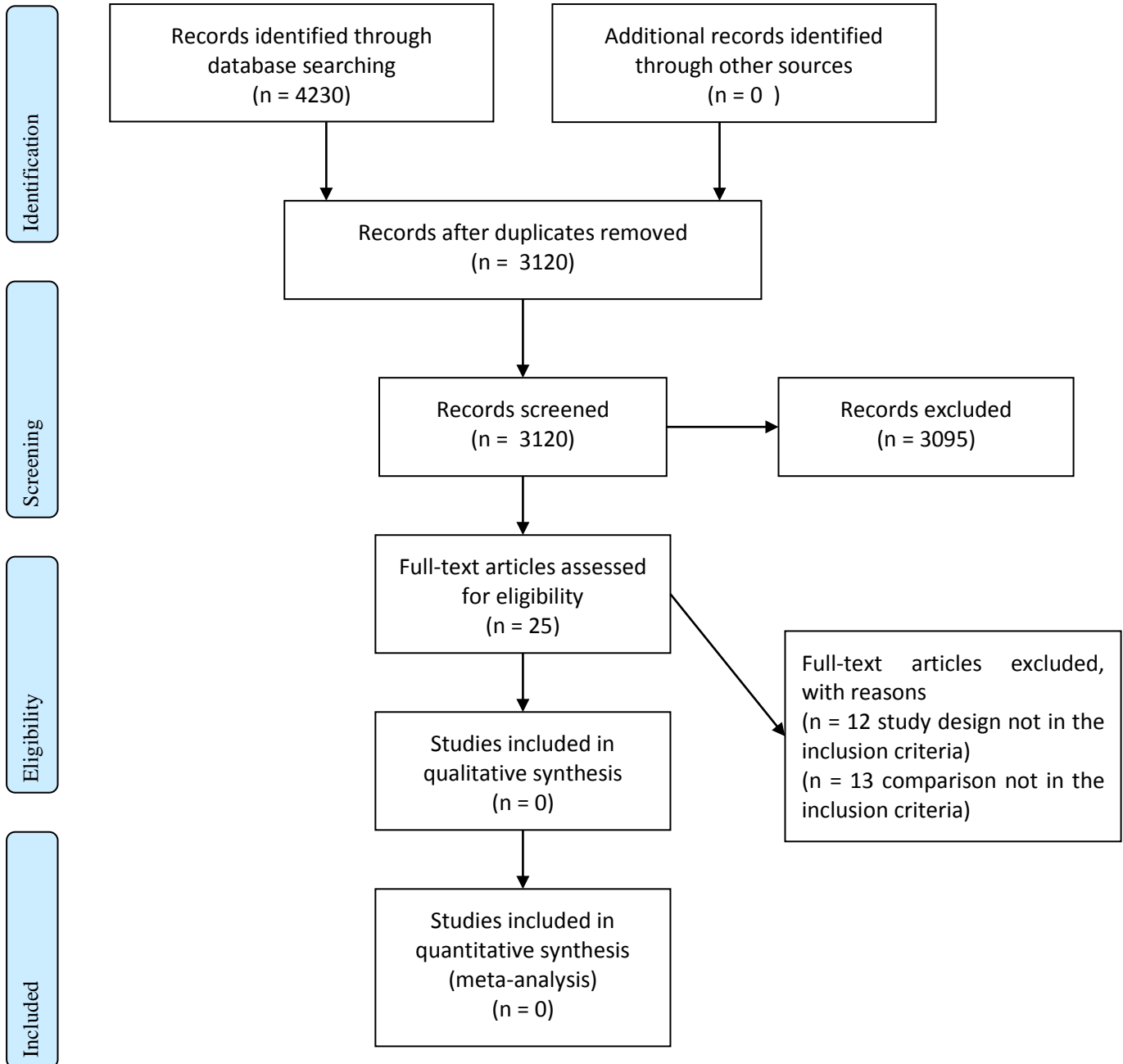
PRISMA 2009 Flow Diagram Q7c



PRISMA 2009 Flow Diagram Q7d



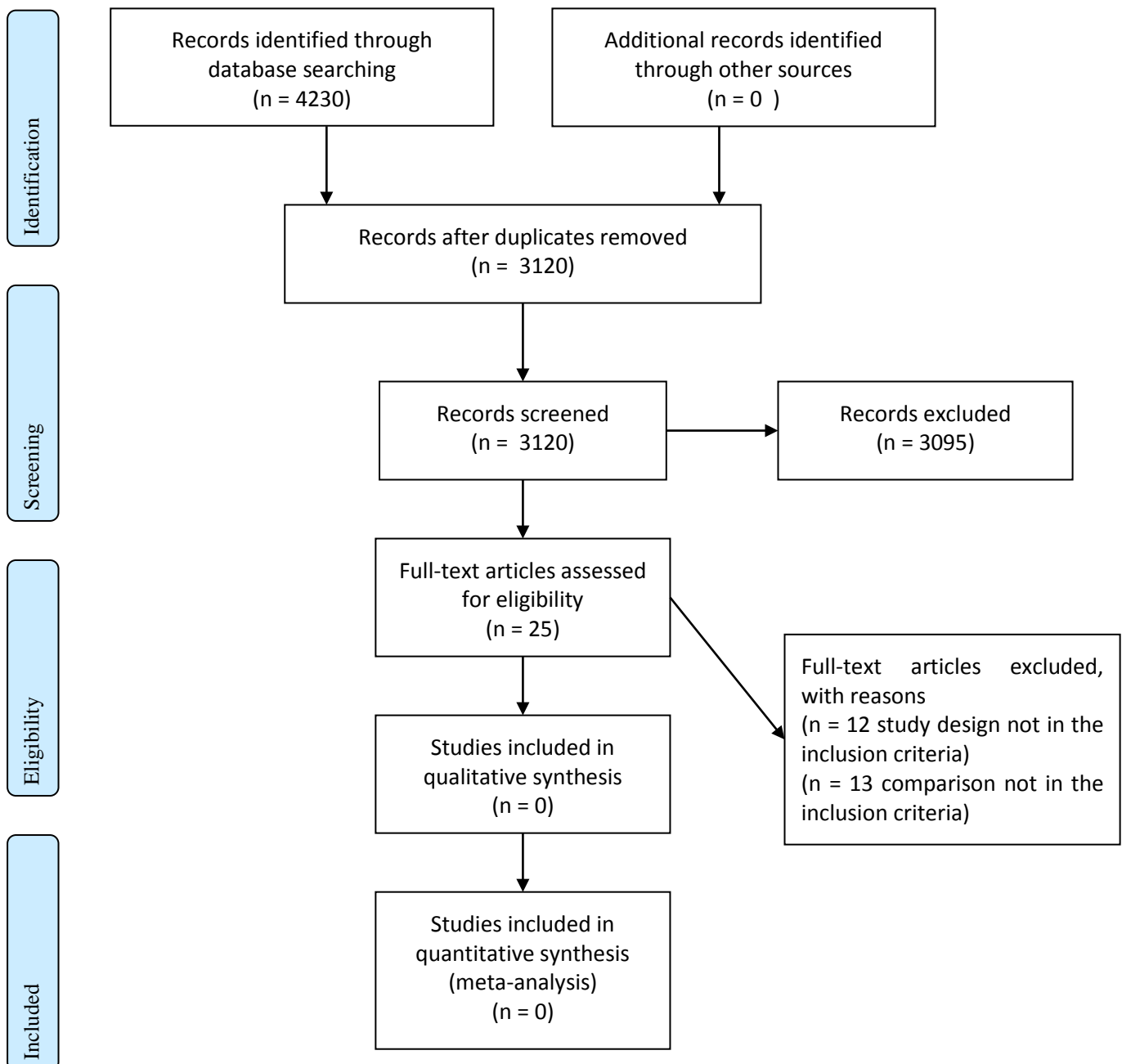
PRISMA 2009 Flow Diagram Q7e





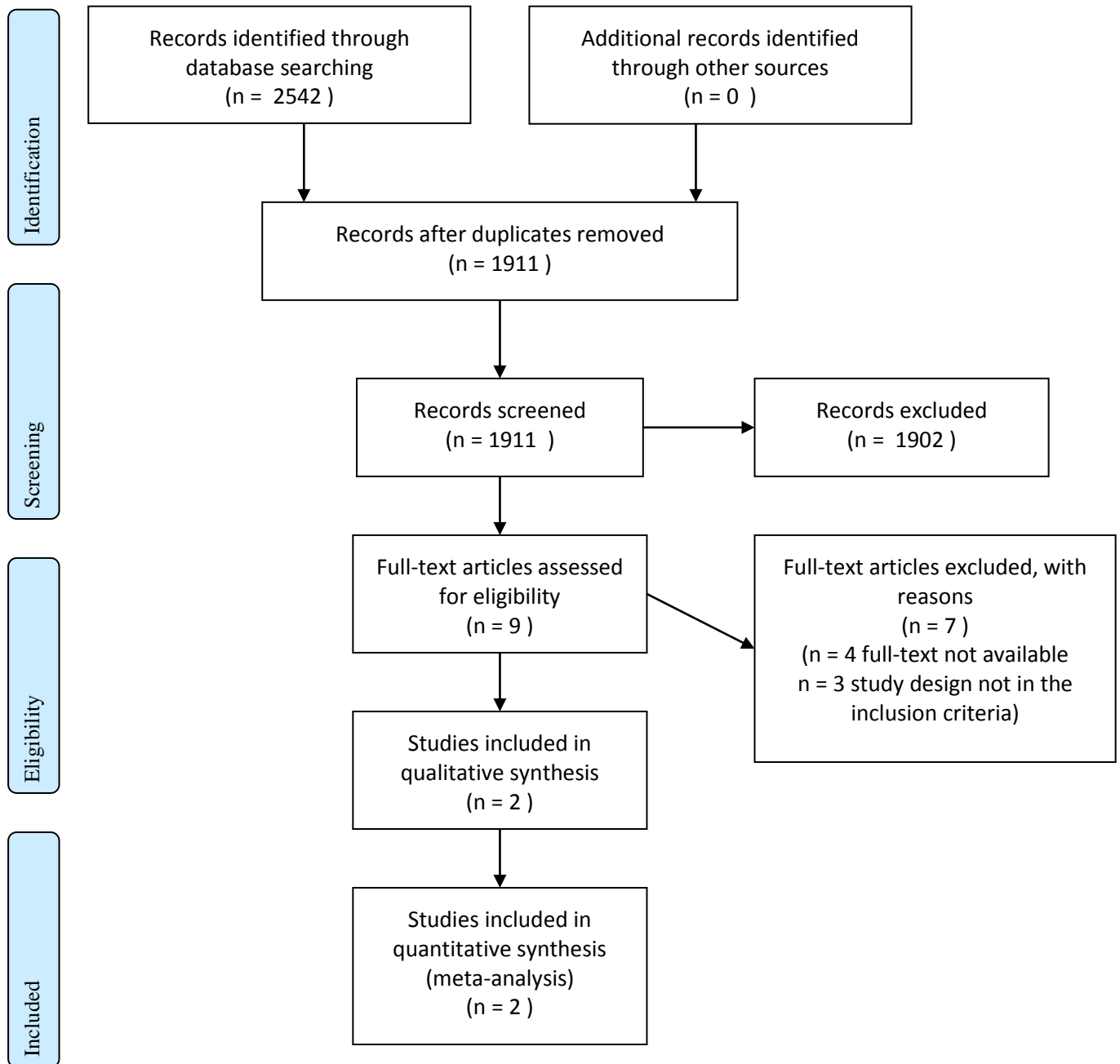


PRISMA 2009 Flow Diagram Q7f



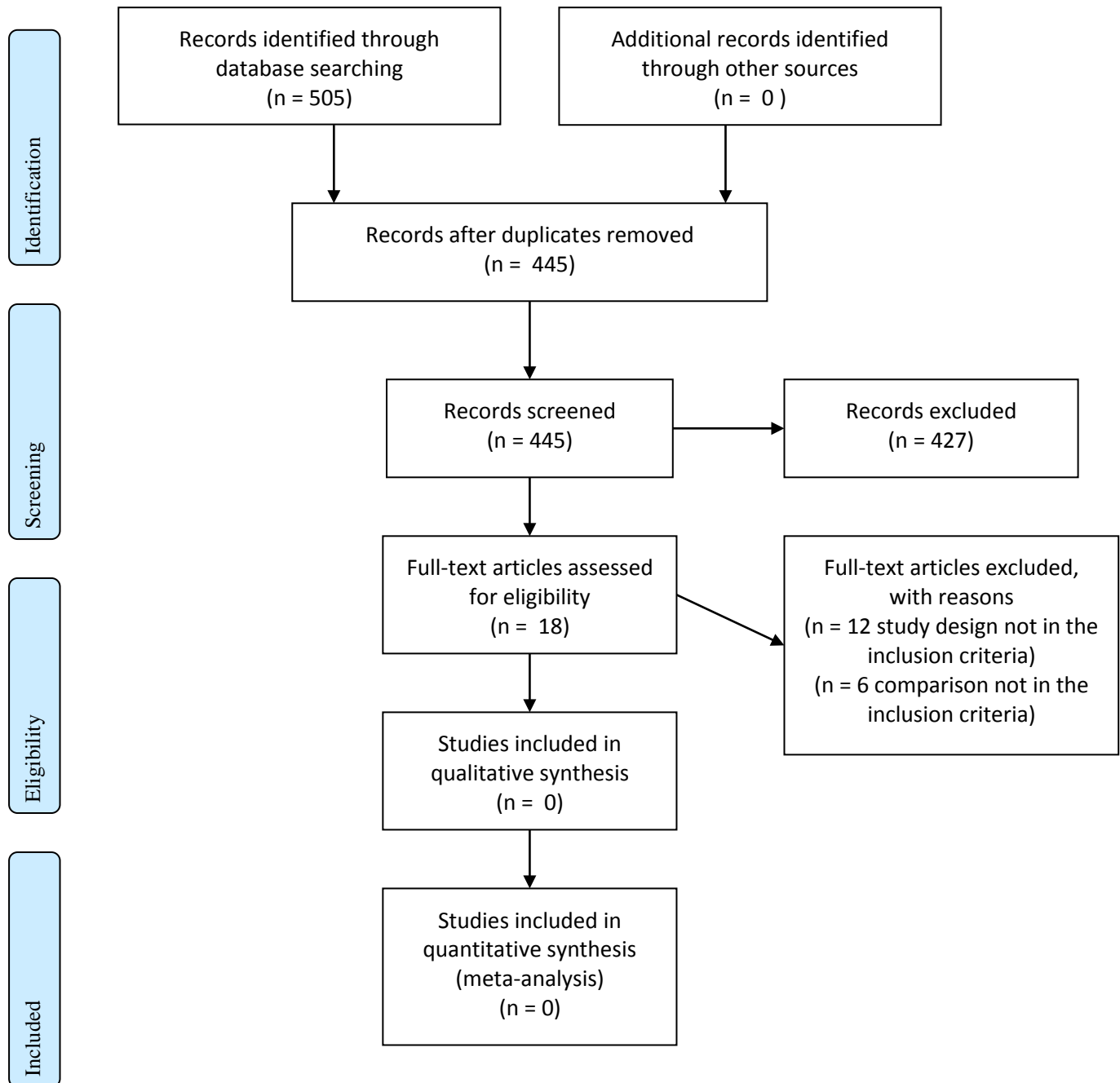


PRISMA 2009 Flow Diagram Q8

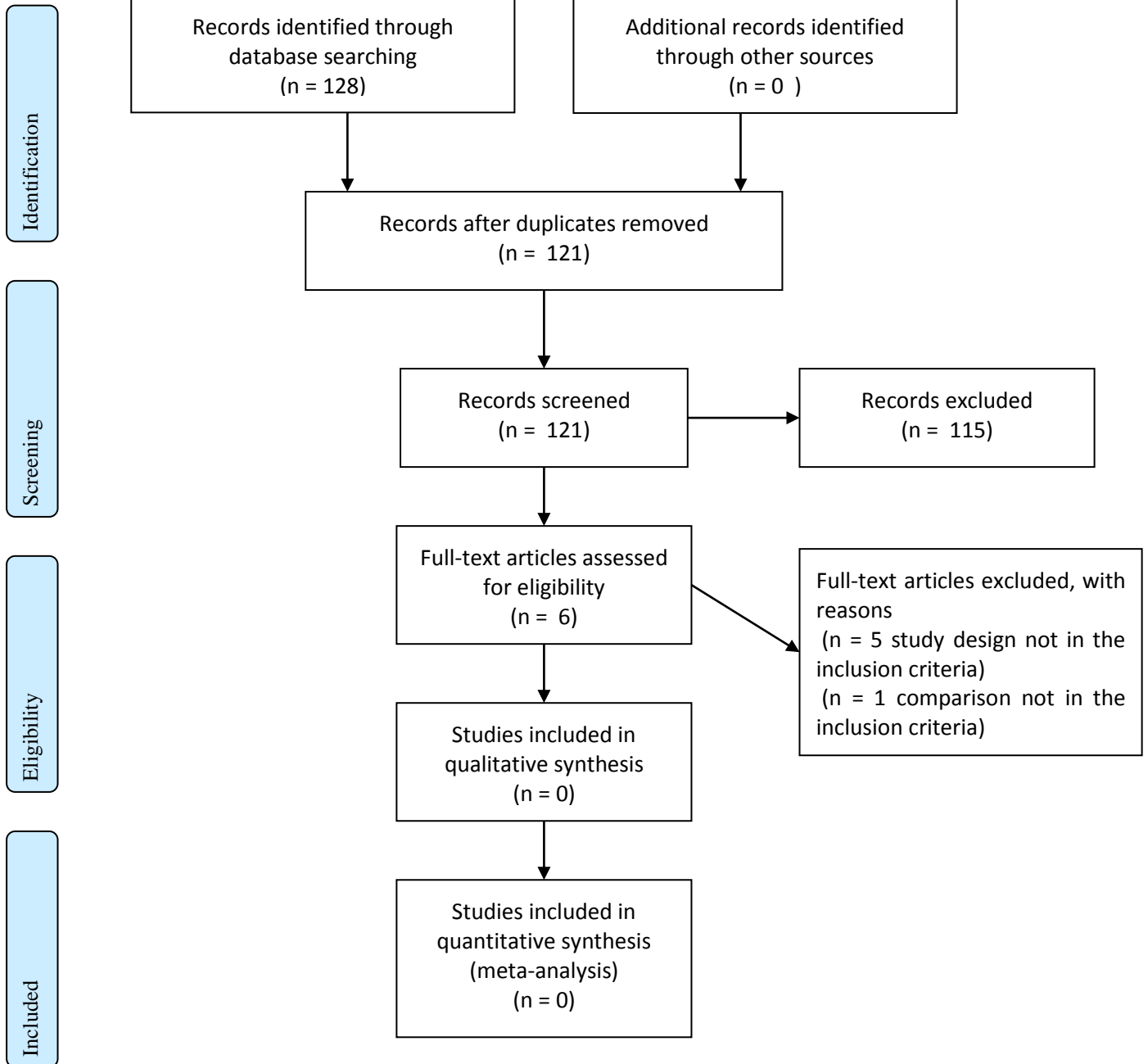




PRISMA 2009 Flow Diagram Q9



PRISMA 2009 Flow Diagram Q10





PRISMA 2009 Flow Diagram Q11

