

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN
Scienze Chirurgiche
XXVI Ciclo

Settore concorsuale 06/D4
Settore scientifico-disciplinare MED/35

**Studio istologico e follow-up clinico
di carcinomi basocellulari trattati
con terapia chirurgica**

*Tesi di
Dottorato di Ricerca*

Presentata da:
Dott. Marco Bertoncelli

Relatore:
Chiar.ma Prof. Annalisa Patrizi

Coordinatore dottorato:
Chiar.mo Prof. Andrea Stella

Anno 2014

INDICE

1. Introduzione	4
2. Materiali e metodi	7
3. Tumori cutanei non-melanoma	9
3.1. Carcinoma a cellule basali	9
4. Risultati	11
5. Analisi	15
6. Discussione e conclusione	17
7. Bibliografia	20

1. INTRODUZIONE

L'obiettivo dello studio del Dottorato di Ricerca e quindi l'oggetto di questa tesi è una valutazione del follow-up, a 6 mesi e a 3 anni, dall'asportazione chirurgica di carcinomi basocellulari (BCC) in una popolazione di almeno 200 pazienti. I dati ricavati dal follow-up sono poi stati confrontati con quelli della letteratura internazionale per la medesima metodica chirurgica per una valutazione della concordanza.

Stesso lavoro è stato fatto su un campionario di almeno 200 pazienti sottoposti però ad altre metodiche alternative alla chirurgia attualmente a disposizione (terapia fotodinamica, crioterapia ed immunoterapia topica).

Il nostro obiettivo è quello di effettuare un confronto qualitativo ed economico tra le varie metodiche di asportazione del BCC essendo quest'ultimo un carcinoma in continuo aumento nella popolazione a causa della forte relazione con l'esposizione ai raggi ultravioletti e di conseguenza un peso non solo economico per il Sistema Sanitario Nazionale ma anche un problema sociale dettato sia dalla presenza di una lesione che, sebbene non pericolosa per la vita del paziente, a lungo termine può provocare deturpazioni della zona colpita che estetico dovuto proprio alla metodica utilizzata per l'asportazione del carcinoma stesso.

Tutti i dati ricavati sono stati prelevati dai numerosi ambulatori della U.O. Dermatologia Patrizi.

La diagnosi clinica dei carcinomi basocellulari è stata ricavata dagli Ambulatori Divisionali, la diagnosi istologica è stata affidata al Laboratorio di Dermatopatologia. L'asportazione è invece stata effettuata

presso l'Ambulatorio di Dermatologia Chirurgica ed Oncologica (ADCO) per la parte chirurgica, per la terapia fotodinamica i dati sono stati prelevati dall'Ambulatorio di Terapia Fotodinamica ed infine per le altre metodiche rimaste i dati sono stati ricavati dagli Ambulatori Divisionali stessi.

Durante il follow-up è stato chiesto ai pazienti di compilare un modulo contenente alcune domande al fine di seguire alcuni parametri come il dolore soggettivo avvertito dal paziente durante il trattamento e dopo ed il risultato estetico ottenuto al termine del trattamento i dati così ricavati sono posti in relazione tra loro.

La scoperta della terapia fotodinamica avvenne ad opera di Herman von Tappeiner e Albert Jesionek nel 1903¹ ma si dovette attendere fino al 1972 quando Diamond e collaboratori nel 1972 confermarono l'efficacia della terapia.²

La terapia fotodinamica (PDT) è usata per la prevenzione e il trattamento dei carcinomi della cute non melanomi (NMSC). In tempi relativamente recenti è stata approvata l'indicazione più ristretta verso le cheratosi attiniche, carcinomi basocellulari superficiali e nodulari e dal 2006 anche per il Morbo di Bowen. Tuttavia la gamma delle indicazioni si espandono continuamente e la PDT è inoltre utilizzata per il trattamento di condizioni non maligne come l'acne volgare³ e la leishmaniosi⁴ così come al trattamento dell'invecchiamento precoce della cute dovuto all'esposizione del sole^{5,6}.

La fotodinamica si basa sulla fotosensibilizzazione da parte di un farmaco come l'acido 5-aminolevulinico (ALA) o il suo estere metilato il metilaminolevulinato (MAL). L'applicazione di tali prodotti topici sulla

lesione dopo curettage provoca la formazione della protoporfirina IX (PpIX) a livello della cellule tumorali, le uniche che hanno assorbito il farmaco ed hanno quindi attivato la sintesi del PpIX. Dopo un tempo adeguato di reazione (nel nostro studio abbiamo lasciato il farmaco in sede per circa 2 ore) la lesione viene irraggiata con luce dello spettro del visibile per 8 minuti di esposizione. La luce provoca una eccitazione del PpIX il quale passa da uno stato fondamentale (detto di singoletto) a quello elettronicamente eccitato (stato di tripletto). A questo punto si innesca una cascata di reazioni che porta alla formazione di prodotti ossigenati responsabili dell'effetto fototossico che risulta essere controllato poichè limitato alle uniche cellule che hanno assorbito il farmaco.⁷

2. MATERIALI E METODI

I casi raccolti inerenti alla tecnica chirurgica di asportazione dei carcinomi a cellule basali (BCC) provengono dall'Ambulatorio di Dermatologia Chirurgica ed Oncologica (ADCO) della U.O. Dermatologia Patrizi di Bologna e le lesioni asportate, diagnosticate clinicamente come BCC, analizzate dal Laboratorio di Dermatopatologia della medesima Unità Operativa. I criteri di inclusione prescelti per lo studio sono: positività a BCC a livello clinico e la conferma a livello istologico post exeresi radicale. Oltre alla registrazione del numero dei casi, suddivisi per superficiali o nodulari, sono state anche raccolte le seguenti informazioni: età del paziente, durata dell'exeresi, valutazione numerica da 1 a 10 del dolore soggettivo sia durante che dopo 6 ore dall'intervento infine una valutazione numerica da 1 a 10 della qualità estetica a 6 mesi dall'exeresi (1° follow-up).

I casi inerenti alle terapie alternative all'exeresi chirurgica (fotodinamica, crioterapia ed immunoterapia topica) sono stati raccolti dall'Ambulatorio di Terapia Fotodinamica della U.O. Dermatologia Patrizi di Bologna. I criteri di inclusione prescelti per lo studio sono la positività a BCC previa biopsia cutanea tramite punch di 4 mm di diametro e successiva analisi istologica. Anche in questo campione sono stati registrati il numero di casi raccolti e classificati se BCC superficiali o nodulari, durata dell'intervento di terapia, età del paziente, una valutazione numerica da 1 a 10 del dolore soggettivo sia dopo 6 ore dal trattamento ed infine una valutazione numerica da 1 a 10 della qualità estetica a 6 mesi dalla terapia (1° follow-

up per la terapia fotodinamica).

3. TUMORI CUTANEI NON-MELANOMA

I tumori cutanei non-melanoma (Non Melanoma Skin Cancer, NMSC) sono una categoria di tumori comprendente le forme più frequenti di neoplasie maligne cutanee a livello mondiale: i carcinomi a cellule basali (Basal cell Carcinoma, BCC) e quelli a cellule squamose (Squamous Cell Carinoma, SCC). I tumori cutanei non-melanoma sono i carcinomi più comuni negli Stati Uniti d'America e loro incidenza è in aumento.⁸ L'American Cancer Society stima che più di un milione di nuovi casi di carcinomi a cellule basali o a cellule squamose vengono diagnosticati annualmente solo negli Stati Uniti d'America.⁹ Approssimativamente il 75% dei tumori cutanei non-melanoma sono carcinomi a cellule basali e i rimanenti sono carcinomi a cellule squamose che causano la maggior parte dei decessi causati dai tumori cutanei non-melanoma.¹⁰

3.1 CARCINOMA A CELLULE BASALI

Il carcinoma a cellule basali (BCC) è la forma più comune di neoplasia epiteliale formato da proliferazioni neoplastica a partenza dalle cellule basali localizzate nello strato più profondo dell'epidermide strettamente connesso ad uno stroma dermico con scarsissima tendenza a metastatizzare. Si calcola che ogni anno solo negli Stati Uniti d'America siano diagnosticati circa 2,8 milioni di nuovi casi; è la forma più comune fra tutte le forme di carcinoma. Viene stimato che che circa ogni tre nuovi carcinomi diagnosticati, più di uno è un tumore della pelle e nella maggior parte dei casi si tratta proprio di BCC. La più alta incidenza di insorgenza

di BCC è su aree fotoesposte come viso e collo ma anche il tronco è frequentemente coinvolto mentre mucose e semimucose sono quasi costantemente indenni. Clinicamente si presentano come placche rossastre, ulcerazioni o erosioni non tendenti alla guarigione, escrescenze di colore rosa o noduli con tendenza ad ingrandirsi col passare del tempo. Possono rappresentare una patologia altamente deturpante proprio per la loro tendenza ad ingrandirsi ed invadere i tessuti circostanti rappresentando non solo un problema organico ma anche sociale ed estetico portando forte disagio nei pazienti.

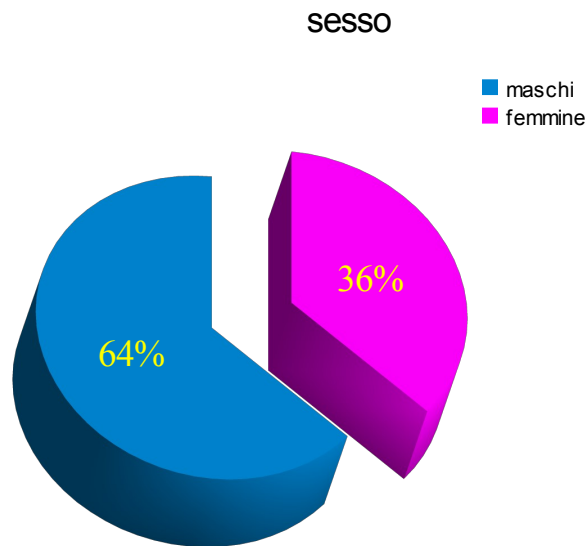
Si possono individuare quattro distinte varianti:

1. Nodulare: è la forma più comune di BCC (circa il 60%)
2. Superficiale: (pagetoide o bowenoide): riguarda prevalentemente il tronco ed anche questo è piuttosto comune
3. Morfeiforme (o sclerodermiforme): è la variante più aggressiva, ha un pattern di crescita infiltrativo con colonie tumorali diffuse e sparse irregolarmente che spesso arrivano fino al sottocute. Interessa prevalentemente la parte centrale del viso come naso, labbra, orecchie e contorno occhi.
4. Fibroepiteliale: elemento nodulare o polipoide, unico o multiplo, di consistenza molle, del colore della cute o rosa, soprattutto in sede lombosacrale, spesso compare a distanza di anni da una radioterapia locale ed è caratterizzato da un particolare aspetto istopatologico.

4. RISULTATI

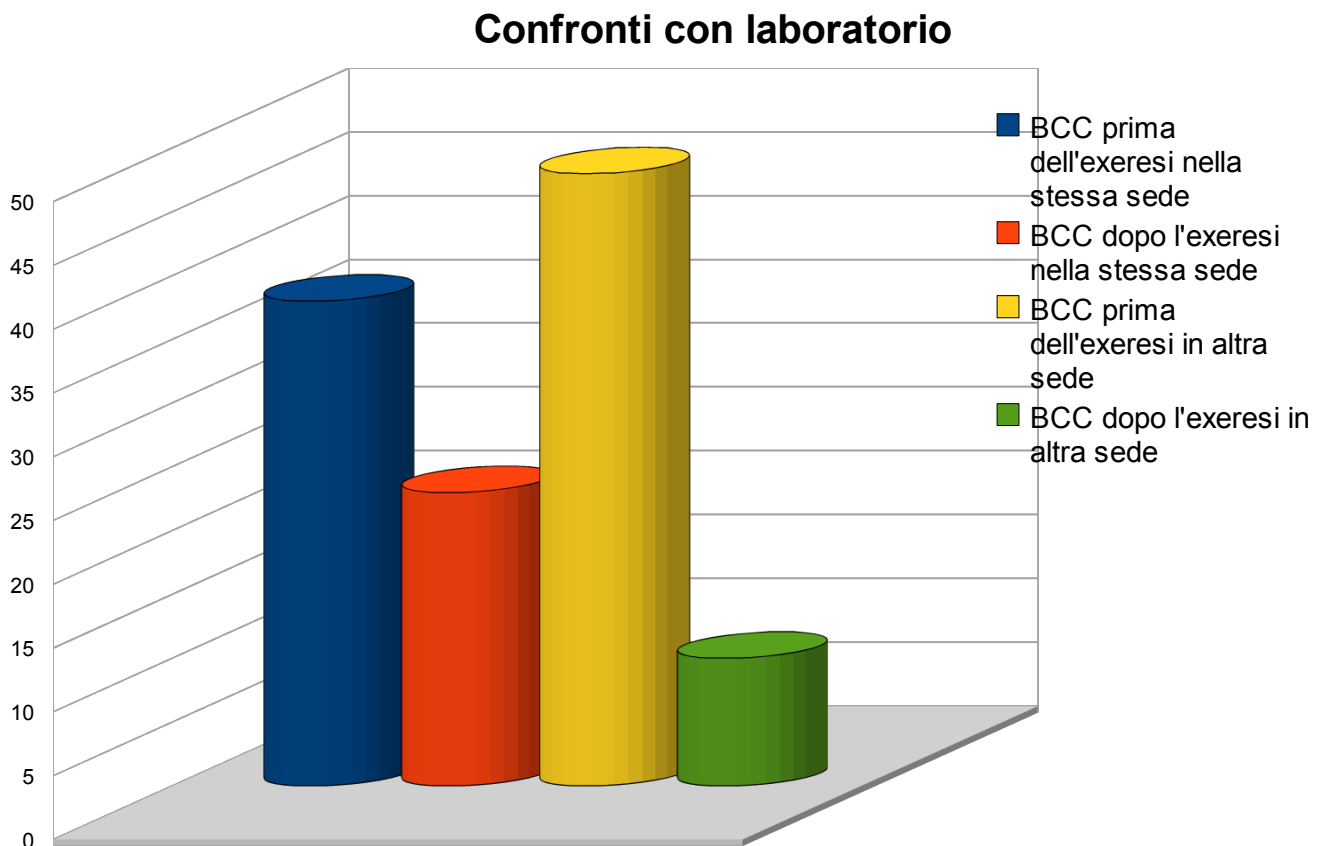
Al termine dei 3 anni dello studio si sono reclutati un totale di 300 pazienti per l'exeresi chirurgica con un numero di casi di BCC fissato a 419 tra nodulari e superficiali.

Di questi casi, 195 (64%) erano di sesso maschile e 105 (36%) di sesso femminile. L'età dei pazienti varia da un range dai 25 ai 98 anni di con una media di 70 anni in accordo con la letteratura internazionale.^{11,12}.



In particolare si sono osservate 23 recidive di BCC nella medesima area anatomica dopo exeresi chirurgica e 10 insorgenze di successivi BCC in differenti zone. Confrontando i nomi dei pazienti con quelli dell'archivio del Laboratorio di Dermatopatologia si è potuto constatare che erano presenti 38 casi di recidiva di BCC nella medesima locazione dell'exeresi

primitiva e 48 casi di BCC insorte successivamente al primitivo in altre sedi diverse dalla asportazione.



Nel nostro studio abbiamo notato una frequenza di recidiva di basalioma nella stessa sede di escissione fissata al 4.7% correlata alla mancata escissione completa del basalioma segnalata durante l'esame istologico dal laboratorio in accordo con la letteratura internazionale come si evince dallo studio di Jankovic e collaboratori¹³. La mancata exeresi completa della lesione viene spiegata con la sommatoria di cause di varia natura

come l'età avanzata del paziente che lo esporrebbe a rischi troppo elevati per l'intervento di radicalizzazione, localizzazione della lesioni in regioni “particolari” come il solco naso-genieno o la palpebra in cui una radicalizzazione sarebbe troppo distruente in relazione al carcinoma, oppure il paziente non si è presentato al successivo follow-up per il ritiro del referto istologico nonostante i richiami per poi ripresentarsi unicamente quando la lesione raggiunge dimensioni elevate.

Si può osservare inoltre una percentuale considerevolmente elevata di recidive in pazienti in cui in passato era già presente un BCC (18%) portando sostegno alla tesi per la quale compaiono frequentemente nuove lesioni in pazienti con precedenti diagnosi di BCC.^{14,15}

I pazienti reclutati per il trattamento con la terapia fotodinamica sono stati 300 di cui 174 maschi (57%) e 126 femmine (43%) per un totale di 340 BCC. Tra i casi di BCC raccolti 258 erano superficiali e 172 nodulari. La frequenza di recidiva per un BCC superficiale trattato con due sedute di terapia fotodinamica come in accordo con le linee guida per il basalioma¹⁶ è del 6% (18 recidive) per la forma superficiale e del 35% (90 recidive) per la forma nodulare. Come in accordo con le linee guida, la forma nodulare del BCC risponde poco a due sedute di terapia fotodinamica e consigliano una eventuale terza seduta ma nel nostro caso abbiamo preferito soprassedere ed inviare il paziente presso il nostro ambulatorio ADCO per l'exeresi chirurgica. La frequenza di recidiva invece per la forma superficiale è correlata ad un non corretto curettage della lesione causando un non adeguato assorbimento del farmaco fotosensibilizzante all'interno delle cellule tumorali e ad una non adeguata compliance del paziente alla

terapia a seguito di dolore soggettivo che ha interrotto la seduta prima degli 8 minuti di esposizione alla luce del visibile.

5. ANALISI

Nel corso dello studio si è voluto porre l'attenzione non solo ad aumentare il numero di casi oggetti di studio così da avere una casistica significativa ma anche ad effettuare una valutazione dei costi richiesti dall'azienda ospedaliera per la gestione dei BCC nei pazienti sfruttando le varie metodiche ed a sottoporre un questionario di gradimento ai pazienti sulla metodica utilizzata i termini di dolore e risultati estetici ponendo poi in relazione i dati con l'efficacia terapeutica della metodica stessa. Tra le tante scelte terapeutiche abbiamo preferito concentrarci specialmente su due in particolare per la loro efficacia e per la bassa frequenza di recidiva: la terapia fotodinamica e l'escissione chirurgica.

La terapia fotodinamica, come già descritto, prevede l'applicazione di un farmaco topico fotosensibilizzante; noi abbiamo utilizzato il metilaminolevulinato 160 mg/G il cui costo al pubblico è fissato a 387,27€ (IVA al 10% inclusa) la cui confezione di crema non si può riutilizzare e contiene 2 g di prodotto; abbiamo voluto escludere, per semplicità di calcolo, il costo della lampada a luce rossa necessaria per l'attivazione del farmaco essendo una spesa “una tantum” ammortizzabile con i vari utilizzi. La casa farmaceutica riserva un prezzo ridotto di circa 56% per le aziende ospedaliere che effettuano ordini per le proprie Unità Operative per cui il costo effettivo del farmaco è di 152,51€ che con l'IVA al 10% diventa circa 168€ a confezione.

La terapia per un BCC prevede due sedute di fotodinamica con un costo complessivo che si aggira intorno ai 336€. Le lesioni trattate possono anche essere multiple, nel nostro studio massimo 3 lesioni ravvicinate per

evitare che il dolore dovuto all'attivazione del farmaco compromettesse la seduta.

Abbiamo effettuato una analisi simile per l'escissione chirurgica effettuata presso il nostro ADCO anche se risulta più complicata poiché i costi sono suddivisi su attrezzatura varia e mal valutabile singolarmente come garze, tamponi, fili di sutura, etc. Si è fissato il costo medio a intervento di 450€ per i BCC superficiali e di 800€ per quelli nodulari. La microchirurgia di Mohs è stata tralasciata in quanto, sebbene sia la metodica per la quale la frequenza di recidiva è la più bassa in assoluto (99% come da letteratura internazionale) i costi (dai 2000€ ai 3000€ a intervento) sono elevatissimi se posti in relazione a PDT ed escissione chirurgica classica.

Ai pazienti presentati al controllo è stato chiesto di dare un voto da 1 a 10 sul risultato estetico ottenuto in seguito alla terapia e al dolore avvertito durante la terapia e dopo circa 6 ore.

Il questionario ha rivelato un punteggio fissato intorno a 7-8 come risultato estetico, 4-5 come dolore avvertito durante la seduta e 6-7 come dolore avvertito dopo 6 ore per la terapia fotodinamica mentre per l'escissione chirurgica il punteggio si aggira intorno a 6-7 come risultato estetico, 1 come dolore avvertito durante l'escissione e 1-2 come dolore avvertito dopo 6 ore dall'intervento. Il dolore avvertito dopo l'exeresi chirurgica è stato attribuito all'età avanzata dei pazienti i quali, molto spesso, tendono ad interpretare la sensazione fastidiosa della medicazione e della sutura come manifestazione dolorosa.

6. DISCUSSIONE E CONCLUSIONE

Il carcinoma a cellule basali rappresenta la neoplasia di più frequente osservazione presso l'U.O. Dermatologia Patrizi. La neoplasia si presenta generalmente dopo i 60 anni di età anche se si osserva talvolta in paziente con età inferiore soprattutto nel sesso femminile. Nel nostro studio la neoplasia risulta principalmente affliggere il sesso maschile 65% dei casi maschili il 35% del sesso femminile. In letteratura è presente discordanza tra i dati infatti in alcuni studi meno recenti risultava più colpito il sesso maschile mentre in altri più recenti è il sesso femminile quello più colpito^{17,18,19,20}. L'incremento dell'aumento di incidenza della neoplasia nel sesso femminile è verosimilmente correlata al cambiamento delle aree espositive del corpo in questi ultimi anni. In passato gli uomini erano fortemente esposti alla luce solare in quanto l'economia agricola era molto sviluppata, ai giorni nostri oltre alla maggiore esposizione solare dovuto al cambiato dei costumi c'è anche una maggiore prevalenza del sesso femminile presso i centri estetici con esposizione a raggi UVB delle lampade abbronzanti ed in estate in aree di balneazione.

A questa considerazione si può aggiungere l'osservazione che il sesso femminile ha una maggiore longevità quindi in termini assoluti di anni hanno una maggiore esposizione della cute ai raggi ultravioletti. La recidiva di BCC è inoltre statisticamente correlata ai pazienti con precedenti diagnosi per la medesima neoplasia e la loro comparsa è pressochè esclusivamente correlata alle aree fotoesposte a testimonianza dell'effetto assolutamente nocivo dei pazienti con anamnesi positiva per esposizione alla luce solare^{21,22}.

La patogenesi del danno da luce solare è da ricondursi all'alterazione del DNA e dell'RNA indotta in modo diretto dagli UVB ed in modo indiretto (tramite meccanismi mediati dallo stress ossidativi) dagli UVA. Nello specifico gli UVB inducono la formazione di legami covalenti tra le pirimidine covalenti^{23,24} determinando la produzione di sostanze premutagene. Gli UVA, attraverso un danno ossidativo, determinano la formazione di prodotti che interagiscono con i lipidi, le proteine ed il DNA legandosi stabilmente e generando degli addotti nocivi^{25,26,24}.

Le risposte al danno cellulare causato dai raggi ultravioletti non è ancora completamente chiaro però è emerso che l'apoptosi cellulare UVB-indotta è una risposta protettiva al danno subito per impedire la sopravvivenza delle cellule danneggiate. L'inibizione della apoptosi indotta da UVB aggiungendo gli UVA come riporta Ibuki e collaboratori²⁷ può essere un meccanismo attraverso il quale gli UVA aumentano la mutazione UVB-indotta e di conseguenza inducendo la formazione di neoplasie della cute. La ragione per cui alcuni autori hanno ipotizzato che gli UVA inducano più mutazioni rispetto agli UVB è che provochino solamente una debole risposta protettiva non significativa al danno genetico²⁷ indotta dagli UVB. Lo studio ha posto particolare attenzione al rapporto costo-efficacia tra le metodiche più utilizzate per la rimozione di BCC ovvero l'escissione chirurgica e la terapia fotodinamica. Si può evincere che la terapia fotodinamica risulta la metodica meno costosa e che fornisce i migliori risultati estetici con una frequenza di recidiva però peggiore (6%) rispetto a quella chirurgica (4,7%) a condizione che si tratti unicamente BCC superficiali in quanto per i nodulari la recidiva è decisamente più frequente

(35%). La PDT ha lo svantaggio di un maggior dolore durante la seduta e, talvolta, così elevato da dover interrompere la seduta stessa. La chirurgia ha il vantaggio di una frequenza di recidiva più bassa con dolore sia durante che dopo l'intervento praticamente nullo ma con costi superiori rispetto alla PDT che però non è da proporre per i BCC nodulari.

7. BIBLIOGRAFIA

- 1 Von Tappeiner H, Jesionek A. Therapeutische versuche mit fluoreszierenden stoffen. *Munch Med Wochenschr.* 1903; 47:2042-44
- 2 Diamond I, Granelli SG, McDonagh AF, Nielsen S, Wilson CB, Jaenicke R. Photodynamic therapy of malignant tumors. *Lancet.* 1972; 2:1175-7
- 3 Wang HW, Lv T, Zhang LL, Guo MX, Stepp H, Yang K et al. Prospective study of topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of moderate to severe acne vulgaris in Chinese patients. *J Cutan Med Surg.* 2012; 16:324-33
- 4 Evangelou G, Krassagakis K, Giannikaki E, Kruger-Krasagakis S, Tosca A. Successful treatment of cutaneous leishmaniasis with intralesional aminolevulinic acid photodynamic therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2011; 27:254-6
- 5 Karrer S, Kohl E, Feise K, Hieppe-Wegener D, Lischner S, Philipp-Dormston W et al. Photodynamic therapy for skin rejuvenation: review and summary of the literature--results of a consensus conference of an expert group for aesthetic photodynamic therapy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013; 11:137-48
- 6 Szeimies RM, Lischner S, Philipp-Dormston W, Walker T, Hieppe-Wegener D, Feise K et al. Photodynamic therapy for skin rejuvenation: treatment options – results of a consensus conference of an expert group for aesthetic photodynamic therapy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013; 11:632-6
- 7 Henderson BW, Dougherty TJ. How does photodynamic therapy work? *Photochem Photobiol.* 1992; 55:145-57
- 8 Wingo PA, Ries LA, Giovino GA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1996, with a special section on lung cancer and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91:675
- 9 Cancer Facts & Figures. American Cancer Society. Atlanta: American Cancer Society. 2008
- 10 Lewis KG, Weinstock MA. Nonmelanoma skin cancer mortality (1988-2000): the Rhode Island follow-back study. *Arch Dermatol.* 2004; 140:837
- 11 Sherry KR, Reid LA, Wilmshurs AD. A five year review of basal cell carcinoma excisions. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2010; 63:1485-9
- 12 Bartoš V, Pokorný D, Zacharová O, Haluska P, Doboszová J, Kullová M et al. Recurrent basal cell carcinoma: A clinicopathological study and evaluation of histomorphological findings in primary and recurrent lesions. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat.* 2011; 20:67-75
- 13 Jankovic I, Kovacevic P, Visnjic M, Jankovic D, Binic I, Jankovic A. Does incomplete excision of basal cell carcinoma of the eyelid mean tumor recurrence? *An Bras Dermatol.* 2010; 85:872-7
- 14 Richmond-Sinclair NM, Pandeya N, Ware RS, Neale RE, Williams GM, van der Pols JC. Incidence of basal cell carcinoma multiplicity and detailed anatomic distribution: longitudinal study of an Australian population. *J Invest Dermatol.* 2009; 129:323-8
- 15 Frisch M, Hjalgrim H, Olsen JH, Melbye M. Risk for subsequent cancer after diagnosis of basal-cell carcinoma. A population-based, epidemiologic study. *Ann Intern Med.* 1996; 125:815-21
- 16 Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE; British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee and the British Photodermatology Group. Guidelines for topical photodynamic therapy: update. *Br J Dermatol.* 2008; 159:1245-66
- 17 Mantese SAO, Berbert ALCV, Gomides MDA, Rocha A. Carcinoma basocelular-Analise de 300 casos observados em Uberlandia. *An Bras Dermatol.* 2006; 81:136-42
- 18 Flohil SC, De Vries E, Neumann HA, Coebergh JW, Nijsten T. Incidence, prevalence and future trends of primary basal cell carcinoma in the Netherlands. *Acta Derm Venereol.* 2011; 91:24-30
- 19 Almeida AC, Yamashita T, Conte B, Mattos AC, Verissimo RP, Ferreira MC. Frequency of basal cell carcinoma in a population younger than 50 years of age: clinical study and literature review. *An Bras Dermatol.* 2009;84:692-4
- 20 Dergham AP, Muraro CC, Ranos EA, Mesquita LAF, Collaco LM. Distribucao dos Diagnosticos de lesos pre-neoplasticas e neoplasticas de pele no Hospital Universitario Evangelico de Curitiba. *An Brasil Dermatol.* 2004; 79:555-9
- 21 Armstrong BK, Krickler A. Epidemiology of sun exposure and skin cancer. *Cancer Surv.* 1996;26:133-53
- 22 English DR, Armstrong BK, Krickler A, Fleming C. Sunlight and cancer. *Cancer Causes Control.* 1997; 8:271-83
- 23 Cigna E, Tarallo M, Maruccia M, Sorvillo V, Pollastrini A, Scudieri N. Basal cell carcinoma: 10 years of experience. *J Skin Cancer.* 2011; 2011:476362. doi: 10.1155/2011/476362. Epub 2010 Dec 1
- 24 Lea CS, Scotto JA, Buffler PA, Fine J, Barnhill RL, Berwick M. Ambient UVB and melanoma risk in the United States: a case-control analysis. *Ann Epidemiol.* 2007;17:447-53 Epub 2007 Mar 28
- 25 Wikonkal NM, Brash DE. Ultraviolet radiation induced signature mutations in photocarcinogenesis. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 1999;4:6-10
- 26 Ouhitit A, Nakazawa H, Armstrong BK, Krickler A, Tan E, Yamasaki H, English DR. UV-radiation-specific p53 mutation frequency in normal skin as a predictor of risk of basal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:523-31
- 27 Ibuki Y, Allanson M, Dixon KM, Reeve, VE. Radiation sources providing increased UVA/UVB ratios attenuate the

apoptotic effects of the UVB waveband UVA-dose-dependently in hairless mouse skin. *J Invest Dermatol.* 127: 2236–44