



Carcinoma basocelular: impacto da exposição solar e abordagens inovadoras com inibidores da via Hedgehog (Vismodegib e Patidegib)

Basal cell carcinoma: impact of sun exposure and innovative approaches with Hedgehog pathway inhibitors (Vismodegib and Patidegib)

Carcinoma de células basales: impacto de la exposición al sol y enfoques innovadores con inhibidores de la vía Hedgehog (Vismodegib y Patidegib)

Lucas José Luiz Forte Correa¹, Adrielle de Mello Dutra¹, Antônio Pedro Pinto Perez¹, Camilly Hoff Reis¹, Dayanne Viana Lima¹, Lara Chalita Nohra¹, Mariana de Carvalho Siqueira¹, Maria Júlia Rodrigues de Oliveira¹, Mariana Martin Balamínut¹, Gabriela Fillet Montebelo¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar a prevalência, fatores de risco, mecanismos moleculares, métodos diagnósticos não invasivos e abordagens terapêuticas emergentes do carcinoma basocelular (CBC). **Revisão bibliográfica:** O CBC é o câncer de pele não melanoma mais comum, associado à exposição crônica à radiação UV, que induz mutações nos genes PTCH1 e TP53, ativando a via Hedgehog e promovendo crescimento celular descontrolado. Sua fisiopatologia envolve danos ao DNA, alterações epigenéticas e influência do microambiente tumoral. O diagnóstico inclui avaliação clínica, dermatoscopia e biópsia. A excisão cirúrgica e a cirurgia micrográfica de Mohs são os tratamentos padrão, enquanto terapias como a fotodinâmica e inibidores da via Hedgehog, como Vismodegib e Patidegib, são opções emergentes. **Considerações finais:** O CBC pode ser altamente invasivo localmente, exigindo abordagens eficazes. O Vismodegib, inibidor oral da via Hedgehog, mostra boa resposta em casos avançados, mas com efeitos adversos frequentes. O Patidegib, sua alternativa tópica, é promissor para pacientes com múltiplos tumores. Mais estudos são necessários para validar a eficácia a longo prazo e reduzir efeitos colaterais.

Palavras-chave: Carcinoma Basocelular, Proteínas Hedgehog, Raios Ultravioleta.

ABSTRACT

Objective: To analyze the prevalence, risk factors, molecular mechanisms, noninvasive diagnostic methods and emerging therapeutic approaches for basal cell carcinoma (BCC). **Literature review:** BCC is the most common non-melanoma skin cancer, associated with chronic exposure to UV radiation, which induces mutations in the PTCH1 and TP53 genes, activating the Hedgehog pathway and promoting uncontrolled cell growth. Its pathophysiology involves DNA damage, epigenetic alterations and influence of the tumor microenvironment. Diagnosis includes clinical evaluation, dermoscopy and biopsy. Surgical excision and Mohs micrographic surgery are the standard treatments, while therapies such as photodynamic therapy and Hedgehog pathway inhibitors, such as Vismodegib and Patidegib, are emerging options. **Final**

¹ Universidade Anhembi Morumbi (UAM), Piracicaba – SP.

considerations: BCC can be highly locally invasive, requiring effective approaches. Vismodegib, an oral Hedgehog pathway inhibitor, shows good response in advanced cases, but with frequent adverse effects. Patidegib, its topical alternative, shows promise for patients with multiple tumors. More studies are needed to validate long-term efficacy and reduce side effects.

Keywords: Carcinoma Basal Cell, Hedgehog Proteins, Ultraviolet Rays.

RESUMEN

Objetivo: Analizar la prevalencia, factores de riesgo, mecanismos moleculares, métodos diagnósticos no invasivos y enfoques terapéuticos emergentes para el carcinoma basocelular (CBC). **Revisión de la literatura:** El CBC es el cáncer de piel no melanoma más común, asociado a la exposición crónica a la radiación UV, que induce mutaciones en los genes PTCH1 y TP53, activando la vía Hedgehog y promoviendo el crecimiento celular descontrolado. Su fisiopatología involucra daño al ADN, alteraciones epigenéticas e influencia del microambiente tumoral. El diagnóstico incluye evaluación clínica, dermatoscopia y biopsia. La escisión quirúrgica y la cirugía micrográfica de Mohs son los tratamientos estándar, mientras que terapias como la terapia fotodinámica y los inhibidores de la vía Hedgehog, como Vismodegib y Patidegib, son opciones emergentes. **Consideraciones finales:** El CCB puede ser altamente invasivo a nivel local, lo que requiere abordajes efectivos. Vismodegib, un inhibidor oral de la vía Hedgehog, muestra una buena respuesta en casos avanzados, pero con frecuentes efectos adversos. Patidegib, su alternativa tópica, es prometedora para pacientes con tumores múltiples. Se necesitan más estudios para validar la eficacia a largo plazo y reducir los efectos secundarios.

Palabras clave: Carcinoma Basocelular, Proteínas Hedgehog, Rayos Ultravioleta.

INTRODUÇÃO

O carcinoma basocelular (CBC) é o tipo mais comum de câncer de pele e representa um grande desafio para a saúde pública devido à sua alta incidência e impacto na qualidade de vida dos pacientes. Esse tumor maligno, originado na camada basal da epiderme, apresenta crescimento lento e raramente metastatiza, mas pode ser altamente invasivo localmente, causando destruição significativa dos tecidos adjacentes. Sua associação com a exposição crônica à radiação ultravioleta (UV) do sol é amplamente reconhecida, tornando essencial a implementação de estratégias eficazes de prevenção e diagnóstico precoce (FANIA L, et al., 2020).

A exposição solar excessiva é amplamente reconhecida como o principal fator de risco para o desenvolvimento do CBC. A radiação UV, proveniente tanto do sol quanto de fontes artificiais, como câmaras de bronzamento, causa danos diretos ao DNA das células epidérmicas, resultando em mutações nos genes supressores tumorais, como PTCH1 e TP53, essenciais para a regulação do crescimento celular. Essas mutações levam à proliferação descontrolada das células basais da pele, favorecendo a formação do tumor (ALMUTAIRI R e ALBAZZALI A, 2024). Estudos demonstram que tanto a exposição crônica ao longo da vida quanto a exposição intermitente e intensa (como queimaduras solares) aumentam significativamente o risco de CBC, especialmente em indivíduos de pele clara, olhos e cabelos claros, que apresentam menor resistência aos danos causados pela radiação UV. Além disso, trabalhadores ao ar livre, como agricultores, pescadores e operários da construção civil, apresentam risco dobrado devido à intensa exposição ocupacional ao sol (BAUER A, et al., 2020).

Apesar do amplo conhecimento sobre os fatores ambientais e genéticos que influenciam o surgimento do CBC, ainda existem lacunas no conhecimento que precisam ser exploradas. A epidemiologia da doença, incluindo tendências de incidência e impacto de mudanças nos comportamentos de exposição ao sol, ainda requer maior investigação (FAZLIC M, et al., 2024). No entanto, os mecanismos biológicos exatos pelos quais a radiação UV desencadeia alterações moleculares e celulares ainda não estão completamente elucidados, o que destaca a necessidade de pesquisas contínuas para melhor compreensão desse processo.

Conseqüentemente, no contexto do diagnóstico e tratamento, embora a biópsia seja o método padrão para confirmação do CBC, avanços em técnicas não invasivas, como a dermatoscopia e exames de imagem, podem contribuir para diagnósticos mais precoces e precisos. O tratamento tradicional envolve a excisão cirúrgica, mas terapias alternativas, como terapia fotodinâmica, imunomoduladores tópicos e inibidores da via Hedgehog, vêm sendo cada vez mais exploradas para casos específicos, ressaltando a importância de abordagens terapêuticas personalizadas (FANIA L, et al., 2020).

Este estudo visa investigar a prevalência e os fatores de risco do CBC, analisar seus mecanismos moleculares e celulares, com foco na via Hedgehog e alterações genéticas e epigenéticas, avaliar a eficácia de métodos diagnósticos não invasivos e comparar abordagens terapêuticas, desde a excisão cirúrgica até terapias emergentes. O objetivo é aprofundar o entendimento da fisiopatologia do CBC e auxiliar na formulação de estratégias preventivas e terapêuticas mais eficazes.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Epidemiologia

A compreensão da epidemiologia do carcinoma basocelular (CBC) é essencial para identificar tendências globais e regionais, além de orientar estratégias de prevenção e políticas de saúde pública. O CBC é o câncer de pele não melanoma mais comum no mundo, e sua incidência continua a crescer significativamente em diversos países. Na França, um estudo baseado em registros populacionais revelou que a taxa padronizada por idade para CBC aumentou de 59,9 para 183,1 casos por 100.000 habitantes entre 1980 e 2016, demonstrando um crescimento expressivo ao longo das décadas. Entre os homens, o aumento anual foi de 5,73% antes de 1999 e 1,49% depois de 2000, enquanto entre as mulheres, a taxa cresceu 4,56% até 2001 e 1,31% posteriormente (HAMMAS K, et al., 2024).

Além disso, no Reino Unido, projeções indicam que até 2025 serão registrados 298.308 novos casos de CBC, o que pode gerar custos de £265-366 milhões para o sistema de saúde britânico (IBRAHIM N, et al., 2023). Nos Países Baixos, onde a notificação automatizada de CBC foi introduzida em 2016, os dados mostram um crescimento contínuo nos diagnósticos, evidenciando o impacto da melhoria dos sistemas de registro (SCHREUDER K, et al., 2022).

Além das tendências observadas na Europa, é fundamental analisar a situação na América do Sul, onde fatores climáticos e comportamentais influenciam significativamente a incidência do CBC. Nesse contexto, o Brasil se destaca como um dos países com maior incidência de câncer de pele, incluindo o CBC. No Distrito Federal, um estudo retrospectivo revelou que 84% dos casos de câncer de pele diagnosticados eram CBC, com maior prevalência em mulheres acima de 60 anos e predomínio de lesões na região do rosto, especialmente no nariz. Essa alta incidência reflete o impacto da exposição solar intensa, comum na região tropical (REZENDE FILHO NETO AV, et al., 2020).

Outro estudo, realizado em Juiz de Fora - MG, demonstrou que o CBC é o tipo mais frequente de câncer de pele atendido nos hospitais da cidade, reforçando a necessidade de campanhas de prevenção e rastreamento precoce (GAMONAL A, et al., 2020).

Estudos recentes também indicam que, além da exposição solar, diversos fatores contribuem para o desenvolvimento do CBC, especialmente em populações de risco. A predisposição genética tem um papel significativo, com 44% dos pacientes apresentando condições genéticas predisponentes, sendo as mais comuns a síndrome do nevo basocelular (36%) e o xeroderma pigmentoso (28%), doenças que comprometem os mecanismos naturais de reparo do DNA e aumentam a vulnerabilidade à radiação UV. Além disso, fatores iatrogênicos também influenciam na ocorrência do CBC, com 29% dos pacientes apresentando risco associado a tratamentos médicos, incluindo imunossupressão prolongada (13%), radioterapia (17%), quimioterapia (17%) e o uso do antifúngico voriconazol (6%), que já foi associado ao aumento da incidência de câncer de pele em pacientes transplantados e imunossuprimidos. Um dos desafios na abordagem do CBC é o diagnóstico tardio, uma vez que em 48% dos casos a doença esteve presente por mais de 12 meses antes da confirmação clínica, atrasando o tratamento e aumentando o risco de complicações. Outro ponto relevante

é a alta taxa de recorrência, pois 49% dos pacientes foram diagnosticados com dois ou mais cânceres de pele, o que reforça a necessidade de acompanhamento contínuo, especialmente em indivíduos com fatores de risco conhecidos (HUANG JT, et al., 2019).

Esses dados epidemiológicos demonstram a relevância do CBC como um problema de saúde pública global. Portanto, estratégias de prevenção eficazes, baseadas no entendimento das tendências regionais e nos fatores de risco específicos, são essenciais para mitigar o impacto crescente dessa doença.

Fisiopatologia

Dado o papel central da exposição à radiação UV na etiologia do CBC, é fundamental compreender como esses fatores ambientais desencadeiam alterações moleculares e celulares que culminam na carcinogênese. Esse entendimento é essencial para estabelecer a base fisiopatológica que orienta tanto o diagnóstico quanto o tratamento do CBC, pois a radiação UVB, em particular, causa danos diretos ao DNA das células epidérmicas, induzindo a formação de dímeros de pirimidina e quebras de fita dupla no DNA, e esses danos resultam em mutações nos genes supressores tumorais, como PTCH1 e TP53.

O carcinoma basocelular (CBC) é o câncer de pele não melanoma mais comum, originando-se das células basais da epiderme, responsáveis pela renovação celular contínua. Sua fisiopatologia está intimamente ligada à ativação aberrante da via Hedgehog, normalmente regulada pelo receptor PTCH1, que bloqueia a proteína Smoothed (SMO). No CBC, mutações inativadoras no PTCH1 ou mutações ativadoras no SMO levam à sinalização descontrolada da via Hedgehog, promovendo a proliferação anômala das células basais e o desenvolvimento tumoral. Além disso, fatores ambientais, como a exposição crônica à radiação ultravioleta (UV), induzem danos diretos ao DNA, particularmente no gene TP53, que desempenha um papel crucial na regulação do ciclo celular e apoptose. A inativação do TP53 favorece a sobrevivência das células danificadas, contribuindo para a carcinogênese do CBC (COCUZ IG, et al., 2024).

Evidências adicionais mostram que tanto a exposição crônica ao UV quanto a exposição intermitente e intensa (como queimaduras solares) aumentam significativamente o risco de CBC. Além disso, a radiação UV ativa uma série de oncogenes enquanto inativa genes supressores tumorais, contribuindo para a proliferação anômala e a sobrevivência das queratinócitos danificados (TENG Y, et al., 2021). Essa instabilidade genômica induzida pela radiação UV não apenas ativa a via Hedgehog, mas também compromete a integridade celular, criando um ambiente favorável para o crescimento descontrolado das células basais. Outro ponto importante é que a exposição cumulativa à radiação UV está associada a um risco elevado de CBC, especialmente em áreas altamente expostas ao sol, como cabeça, pescoço e tronco. Em um estudo realizado com radiologistas nos EUA, foi observado que o risco relativo e absoluto de CBC aumentou significativamente com a exposição cumulativa ao UV, sendo maior na cabeça/pescoço, seguido pelo tronco. Adicionalmente, o risco foi ainda maior em indivíduos de pele clara e ascendência gaélica, sugerindo uma interação complexa entre fatores genéticos e exposição ambiental (LITTLE MP, et al., 2021).

Conforme o estudo de Moisejenko-Goluboviča J, et al. (2022), a resposta inflamatória induzida pela radiação UV também contribui para a carcinogênese do CBC. Isso ocorre porque a exposição ao UV desencadeia uma resposta imunológica local que altera o microambiente tumoral, promovendo a sobrevivência celular anômala e a angiogênese tumoral. Evidências recentes sugerem que a inflamação crônica induzida por UV não apenas facilita a evasão imunológica, mas também aumenta a agressividade do CBC, modulando a expressão gênica oncogênica.

O microambiente tumoral desempenha um papel crucial na proliferação tumoral e na resposta imunológica do CBC. Esse microambiente é composto por células estromais, fibroblastos e macrófagos associados ao tumor (TAMs), que interagem com as células tumorais para promover a sobrevivência e o crescimento do tumor. No CBC, os TAMs são polarizados para um fenótipo M2, que secreta citocinas anti-inflamatórias e fatores pró-angiogênicos, promovendo um ambiente imunossupressor que facilita a evasão imune e a angiogênese tumoral. Além disso, os fibroblastos associados ao câncer (CAFs) secretam fatores de crescimento e citocinas, como o TGF- β , que induzem a transição epitelial-mesenquimal (EMT), promovendo a invasividade e a metastatização das células tumorais. Essa interação complexa entre as células do

microambiente tumoral e as células tumorais cria um nicho favorável para o crescimento do CBC (TOKIZAKI S, et al., 2024).

Além das alterações genéticas, as alterações epigenéticas desempenham um papel fundamental na fisiopatologia do CBC, regulando a expressão gênica sem alterar a sequência de DNA. Essas modificações incluem metilação do DNA, modificações de histonas e regulação por microRNAs (miRNAs). No CBC, a hipermetilação de promotores de genes supressores tumorais resulta na inativação desses genes, promovendo a proliferação descontrolada das células basais. Além disso, a acetilação de histonas favorece um estado de eucromatina, aumentando a expressão de oncogenes. Estudos recentes destacam o papel dos miRNAs na regulação da via Hedgehog, influenciando a proliferação celular e a resistência terapêutica. Esses mecanismos epigenéticos não apenas promovem a tumorigenese, mas também contribuem para a heterogeneidade intratumoral, dificultando a resposta uniforme ao tratamento (BEYES S, et al., 2021; DAS C, et al., 2023).

A heterogeneidade molecular é uma característica marcante do CBC, influenciando a progressão tumoral e a resposta ao tratamento. Essa heterogeneidade é impulsionada por alterações genéticas e epigenéticas, que resultam na coexistência de subpopulações celulares com perfis moleculares distintos dentro do mesmo tumor. Essas subpopulações exibem diferenças na proliferação, invasividade e resistência terapêutica, contribuindo para a recidiva tumoral. Além disso, o CBC apresenta plasticidade celular, permitindo que as células tumorais alternem entre estados proliferativos e invasivos em resposta ao microambiente tumoral (WU HJ e CHU P, 2021).

A angiogênese desempenha um papel crucial na proliferação e invasividade do CBC, fornecendo nutrientes e oxigênio para as células tumorais. No CBC, a hipóxia induz a expressão de Fator Induzido por Hipóxia-1 α (HIF-1 α), que, por sua vez, ativa a transcrição do VEGF (Fator de Crescimento do Endotélio Vascular), promovendo a formação de novos vasos sanguíneos. Além disso, o TGF- β , secretado pelos fibroblastos associados ao câncer (CAFs), estimula a diferenciação de fibroblastos em miofibroblastos, promovendo a remodelação da matriz extracelular (ECM) e facilitando a invasão tumoral. A cooperação entre VEGF e TGF- β não apenas suporta a angiogênese, mas também modula o microambiente tumoral para favorecer um estado imunossupressor, permitindo a evasão imunológica do CBC (ASPRITOIU VM, et al., 2021).

Existem diversos subtipos histológicos de CBC, cada um com características clínicas e prognósticas distintas. O subtipo nodular é o mais comum, geralmente aparecendo como nódulos perolados com telangiectasias na superfície, enquanto o CBC superficial apresenta-se como placas eritematosas descamativas, frequentemente em áreas de exposição solar. O subtipo morfeiforme (esclerodermiforme) é o mais agressivo, exibindo margens mal definidas e crescimento infiltrativo, o que dificulta a excisão completa e aumenta o risco de recorrência. Já o CBC micronodular possui padrão de crescimento infiltrativo, com tendência a recidivas, mesmo

após excisão cirúrgica. O subtipo basoescamoso, menos comum, apresenta diferenciação escamosa e potencial metastático maior em comparação aos outros subtipos. Estudos recentes também destacam a heterogeneidade molecular entre os subtipos de CBC, o que pode influenciar a resposta ao tratamento e o prognóstico clínico. A classificação correta do subtipo é essencial para determinar o prognóstico e a escolha do tratamento, uma vez que os subtipos agressivos exigem abordagens terapêuticas mais extensivas, como a cirurgia micrográfica de Mohs (PASQUALI P, et al., 2020).

Diagnóstico

Já a parte do diagnóstico clínico do carcinoma basocelular (CBC) baseia-se principalmente na avaliação das manifestações clínicas típicas e no exame físico detalhado da lesão cutânea. Geralmente, o CBC apresenta-se como uma lesão nodular perolada, com telangiectasias visíveis na superfície, frequentemente em áreas expostas ao sol, como rosto e pescoço. Em casos de suspeita clínica, a dermatoscopia é amplamente utilizada para melhorar a acurácia diagnóstica, ajudando a diferenciar o CBC de outras lesões cutâneas benignas ou malignas. Características dermatoscópicas como vasos arboriformes, glóbulos azul-

acinzentados e áreas de ulceração são altamente sugestivas de CBC. No entanto, devido à semelhança clínica com outras condições, como nevos pigmentados ou melanoma, o padrão-ouro para confirmação diagnóstica é a biópsia de pele seguida de exame histopatológico, que avalia a arquitetura celular e as características histológicas específicas do tumor, permitindo a confirmação do diagnóstico e a classificação histológica do subtipo de CBC. Portanto, a abordagem diagnóstica combina a avaliação clínica, o uso de dermatoscopia e a biópsia para exame histopatológico, garantindo um diagnóstico preciso e o planejamento adequado do tratamento (LESIAK A, et al., 2019; LIU Y et al., 2020).

Tratamento

A escolha do tratamento do carcinoma basocelular (CBC) depende de diversos fatores, como tamanho do tumor, localização, subtipo histológico e risco de recorrência. A excisão cirúrgica convencional continua sendo a abordagem mais utilizada, apresentando altas taxas de sucesso, superiores a 95%, especialmente para tumores primários com margens livres. No entanto, em casos de tumores de alto risco, a cirurgia micrográfica de Mohs (MMS) se destaca como o padrão-ouro, oferecendo taxas de recorrência inferiores a 1% em 5 anos. Em contrapartida, a excisão convencional apresenta taxas de recorrência que variam de 4% a 23,9%, dependendo da integridade das margens removidas (DUARTE B, et al., 2020). Para aqueles pacientes que não podem ser submetidos à cirurgia, seja por contraindicações ou pela localização do tumor, alternativas como a radioterapia e a braquiterapia de alta dose mostram-se viáveis. Entretanto, essas opções terapêuticas apresentam taxas de recorrência superiores a 10% em 2 anos, especialmente para lesões localizadas na região periorbital (PATEL A, et al., 2021).

Além das abordagens cirúrgicas e radioterápicas, terapias tópicas também desempenham um papel relevante no tratamento do CBC, especialmente para casos superficiais. O uso de imiquimod 5% e 5-fluorouracil (5-FU) apresenta taxas de cura entre 68% e 80% após 5 anos, embora o risco de recorrência seja maior em comparação com os tratamentos cirúrgicos (Bali et al., 2022). Outra abordagem promissora é a terapia fotodinâmica (PDT), que, quando combinada com lasers de CO₂, oferece taxas de sobrevivência livre de recidiva de 93,6% em 5 anos, além de proporcionar resultados cosméticos superiores às excisões convencionais (AZZOPARDI E, et al., 2021). Dessa forma, a escolha do tratamento deve ser sempre individualizada, considerando as características do tumor e as condições clínicas do paciente.

De acordo com o autor (CAMERON MC, et al., 2019), entre os avanços mais significativos no tratamento do CBC avançado e metastático destaca-se o Vismodegib, um inibidor da via Hedgehog que age diretamente na proteína SMO (Smoothened). Sua principal indicação é para casos em que a cirurgia ou a radioterapia não são viáveis, especialmente em tumores localmente avançados ou metastáticos com comportamento agressivo. Estudos indicam que a taxa de resposta objetiva ao Vismodegib varia entre 33% e 48% nos casos de CBC avançado, enquanto para o CBC metastático essa taxa é de aproximadamente 30%, com redução tumoral média em 5 meses. Contudo, apesar da sua eficácia, o Vismodegib não está isento de efeitos adversos, sendo comuns câibras musculares (71%), alopecia (65%) e disgeusia (51%), o que pode levar à descontinuação do tratamento em cerca de 20% dos pacientes. Ainda assim, seu uso neoadjuvante tem se mostrado benéfico, promovendo redução tumoral de até 27% antes da cirurgia, o que facilita a ressecção e preservação dos tecidos saudáveis. Embora o Vismodegib não seja curativo isoladamente, ele revolucionou o manejo clínico de casos considerados inoperáveis, ampliando as alternativas terapêuticas para pacientes de alto risco.

Por outro lado, o Patidegib surge como uma alternativa inovadora para o tratamento do CBC, especialmente em pacientes com síndrome de Gorlin e múltiplos tumores cutâneos devido a mutações genéticas. Diferentemente do Vismodegib, o Patidegib é administrado topicamente, o que minimiza os efeitos adversos sistêmicos frequentemente observados com os inibidores orais da via Hedgehog. Estudos indicam que o gel tópico de Patidegib, em concentrações de 2% ou 4%, pode reduzir significativamente o número de novos CBCs cirurgicamente elegíveis e diminuir a sinalização da via Hedgehog, com um perfil de segurança favorável (COSIO T, et al., 2021). No entanto, ainda existem lacunas sobre a sua eficácia específica, destacando a importância de mais estudos clínicos para validar seu uso em larga escala (LEAR JT, et al., 2024).

Para compreender melhor os efeitos desses tratamentos, é essencial explorar o mecanismo de ação dos inibidores da via Hedgehog. Conforme o autor Olesen M, et al. (2024) essa via molecular é crucial para o desenvolvimento embrionário e a homeostase tecidual, sendo normalmente regulada pelo receptor PTCH1, que inibe a proteína Smoothed (SMO). No CBC, mutações inativadoras no PTCH1 ou ativadoras no SMO resultam na ativação descontrolada da via, promovendo a proliferação anômala das células basais. Tanto o Vismodegib quanto o Patidegib atuam diretamente na proteína SMO, interrompendo essa sinalização e, consequentemente, inibindo o crescimento tumoral. Enquanto o Vismodegib é administrado oralmente e tem ação sistêmica, o Patidegib, por ser tópico, oferece uma abordagem mais localizada e menos invasiva. Estudos recentes sugerem que o uso combinado do Vismodegib com laser ablativo fracionado pode potencializar seus efeitos, promovendo uma maior redução na expressão gênica da via Hedgehog em CBCs humanos.

Portanto, o tratamento do CBC envolve uma gama diversificada de abordagens, desde técnicas cirúrgicas até terapias sistêmicas e tópicos. A escolha do tratamento ideal deve ser baseada em uma avaliação criteriosa do estágio da doença, das características do tumor e do perfil do paciente, visando sempre a máxima eficácia terapêutica com o mínimo de efeitos adversos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo revelou que o carcinoma basocelular (CBC) é o câncer de pele não melanoma mais comum, impulsionado pela exposição à radiação UV, que causa mutações nos genes PTCH1 e TP53, ativando a via Hedgehog. O microambiente tumoral e alterações epigenéticas influenciam sua agressividade. A cirurgia micrográfica de Mohs e a excisão cirúrgica são os principais tratamentos, enquanto inibidores da via Hedgehog, como Vismodegib e Patidegib, mostram potencial para casos avançados. No entanto, são necessárias mais pesquisas sobre os mecanismos moleculares e a eficácia a longo prazo das novas terapias.

REFERÊNCIAS

1. ALMUTAIRI R, ALBAZZALI A. An Insight of Basal Cell Carcinoma Risk Factors. *International Journal of Innovative Research in Medical Science*, 2024; 9(4): 244-249.
2. ASPRIÇOIU VM, et al. Epigenetic Regulation of Angiogenesis in Development and Tumors Progression. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2021; 9: 689962.
3. AZZOPARDI E, et al. Treatment of Cutaneous Basal Cell Carcinoma with Combined Laser Extirpation and Methyl Aminolevulinic Acid: Five-Year Success Rates. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 2021; 103: 263-271.
4. BALI S, et al. Treatment of Basal Cell Carcinoma: An Overview. *Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases*, 2022; 4(2): 171-179.
5. BAUER A, et al. Basal Cell Carcinoma Risk and Solar UV Exposure in Occupationally Relevant Anatomic Sites: Do Histological Subtype, Tumor Localization and Fitzpatrick Phototype Play a Role? A Population-Based Case-Control Study. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, 2020; 15: 28.
6. BEYES S, et al. An Epigenetic Perspective on Intra-Tumour Heterogeneity: Novel Insights and New Challenges from Multiple Fields. *Cancers*, 2021; 13: 4969.
7. CAMERON MC, et al. Basal Cell Carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2019; 80(2): 321-339.
8. COCUZ IG, et al. Pathophysiology, Histopathology, and Differential Diagnostics of Basal Cell Carcinoma and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma—An Update from the Pathologist's Point of View. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024; 25: 2220.
9. COSIO T, et al. Patidegib in Dermatology: A Current Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021; 22: 10725.
10. DAS C, et al. Epigenetic-Metabolic Interplay in the DNA Damage Response and Therapeutic Resistance. *Cancer Research*, 2023; 83(5): 657-665.

11. DUARTE B, et al. Five-Year Risk of Basal Cell Carcinoma Recurrence After a Conventional Surgical Excision. *Revista SPDV*, 2020; 78(2): 115-123.
12. FANIA L, et al. Basal Cell Carcinoma: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. *Biomedicines*, 2020; 8(11): 449.
13. FAZLIC M, et al. Basal Cell Carcinoma: A Descriptive Single-Institution Study. *International Journal of Biomedicine and Healthcare*, 2024; 12(3): 180-183.
14. GAMONAL A, et al. Câncer de pele: Prevalência e epidemiologia em um hospital de ensino da cidade de Juiz de Fora—MG. [Periódico], 2020; [sem paginação].
15. HAMMAS K, et al. Incidence and Trends of First Basal Cell Carcinomas in France. [Periódico], 2024; [sem paginação].
16. HUANG JT, et al. Risk Factors and Outcomes of Nonmelanoma Skin Cancer in Children and Young Adults. *The Journal of Pediatrics*, 2019; [sem paginação]: 1-7.
17. IBRAHIM N, et al. The Epidemiology, Healthcare and Societal Burden of Basal Cell Carcinoma in Wales 2000–2018: A Retrospective Nationwide Analysis. *British Journal of Dermatology*, 2023; 188: 380-389.
18. LEAR JT, et al. Topical Application of the Hedgehog Inhibitor Patidegib in Patients with Gorlin Syndrome: A Phase II Trial. *British Journal of Dermatology*, 2024; ljae444.
19. LESIAK A, et al. Basal Cell Carcinoma. Diagnostic and Therapeutic Recommendations of the Polish Dermatological Society. *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny*, 2019; 106: 107-126.
20. LIU Y, et al. Progress in Diagnosis and Treatment of Basal Cell Carcinoma. *Journal of Oncology Research*, 2020; 2(1): 11-13.
21. LITTLE MP, et al. Lifetime Ambient UV Radiation Exposure and Risk of Basal Cell Carcinoma by Anatomic Site in a Nationwide U.S. Cohort, 1983–2005. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2021; 30(10): 1932-1946.
22. MOISEJENKO-GOLUBOVIČA J, et al. Serum Vitamin D Levels Explored in the Latvian Cohort of Patients with Basal Cell Carcinoma Linked to the Sonic Hedgehog and Vitamin D Binding Protein Cutaneous Tissue Indices. *Nutrients*, 2022; 14: 3359.
23. OLESEN M, et al. Laser-Assisted Topical Delivery of Vismodegib Reduces Hedgehog Gene Expression in Human Basal Cell Carcinomas in Vivo. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2024; 56(3).
24. PASQUALI P, et al. Use of Cytology in the Diagnosis of Basal Cell Carcinoma Subtypes. *Journal of Clinical Medicine*, 2020; 9(3): 612.
25. PATEL A, et al. Outcomes of Adjunctive Therapies Post Hedgehog Inhibitors in the Management of Locally Advanced Basal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Pooled Analysis. *Dermatologic Therapy*, 2021; e15172.
26. REZENDE FILHO NETO AV, et al. Epidemiological Profile of Patients with Skin Cancer Treated at the Regional Hospital of Asa Norte/DF – Brazil. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica*, 2020; 35(3): 316-321.
27. SCHREUDER K, et al. A Nationwide Study of the Incidence and Trends of First and Multiple Basal Cell Carcinomas in the Netherlands and Prediction of Future Incidence. *British Journal of Dermatology*, 2022; 186(3): 476-484.
28. TENG Y, et al. Ultraviolet Radiation and Basal Cell Carcinoma: An Environmental Perspective. *Frontiers in Public Health*, 2021; 9: 666528.
29. TOKIZAKI S, et al. Inhibition of TGF- β Signals Suppresses Tumor Formation by Regulation of Tumor Microenvironment Networks. *Cancer Science*, 2024; 115: 211–226.
30. WU HJ, CHU P. Epigenetic Regulation of Breast Cancer Stem Cells Contributing to Carcinogenesis and Therapeutic Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021; 22: 8113.