

Laura Eibenschutz

Dermatologia Oncologica, Istituto Dermatologico San Gallicano IRCCS, Roma

Il carcinoma basocellulare



Accedi al video-abstract:

<https://www.youtube.com/watch?v=V7ThssAyqpE>

Introduzione

Il carcinoma basocellulare (BCC) è il tumore cutaneo maligno più comune e rappresenta anche la forma più comune tra tutte le tipologie di cancro nell'uomo¹. Inoltre, la sua incidenza è in aumento in tutto il mondo² (Fig. 1).

Le cause sottostanti il BCC non si conoscono esattamente, ma l'esposizione ai raggi UV e la predisposizione genetica sembrano essere i fattori etiologici più importanti³.

Come gli altri tumori della pelle non melanoma (NMSC), il BCC non è regolarmente riportato nei registri, rendendo difficile

determinare con accuratezza l'incidenza, che negli ultimi anni a causa dell'invecchiamento della popolazione e della sempre maggiore esposizione ai raggi UV è in continuo aumento⁴. Nonostante l'incidenza sia in aumento, la mortalità legata al NMSC è in decremento grazie a una precoce diagnosi e a un tempestivo trattamento. In particolare per il BCC ci sono molte opzioni terapeutiche. L'obiettivo primario del trattamento deve essere l'eradicazione completa del tumore con la preservazione della componente funzionale ed estetica. Sebbene il BCC sia generalmente a lenta crescita e raramente metastatizza, in alcuni casi (> 10%) può invadere il tessuto circostante,

causando distruzione tissutale locale, deficit funzionali ed estetici. Il BCC può anche invadere delle strutture vitali come l'occhio.

FIGURA 1.

BCC superficiale, zigomo, donna 69 anni.



Il trattamento è chirurgico nella maggior parte dei casi, le terapie topiche si possono utilizzare nei casi di BCC a basso rischio e la radioterapia è un'opzione quando la chirurgia è controindicata (Fig. 2). Negli ultimi anni, la conoscenza dei cambiamenti genetici alla base del BCC ha consentito lo sviluppo di terapie target per la malattia in stadio avanzato⁵.

FIGURA 2.

BCC localmente avanzato in regione periorbitaria.



Epidemiologia

Il BCC è il tumore più comunemente diagnosticato⁶. Sebbene si possa riscontrare in soggetti di ogni fototipo e razza, la sua incidenza è maggiore negli individui con fototipo chiaro e nelle popolazioni del Nord Europa e Australia. L'incidenza è legata all'esposizione solare e aumenta con l'età, è estremamente raro nei bambini e l'età media della diagnosi è di 68 anni. I fattori di rischio associati all'esposizione ai raggi UV sono rappresentati soprattutto dalle esposizioni solari intermittenti e intense (specialmente durante l'infanzia e l'adolescenza), dal colore chiaro della cute, dalla tendenza alle scottature piuttosto che all'abbronzatura, da una storia di scottature durante l'età infantile e dall'uso di lettini abbronzanti. Inoltre, la vicinanza all'equatore è un importante fattore di rischio: in Australia infatti si registra la massima incidenza, mentre in Finlandia la minima incidenza. Negli ultimi anni si è registrato un aumento dell'incidenza nei soggetti di età inferiore a 40 anni, per lo più donne, a causa della maggiore esposizione al sole⁷. I fattori di rischio non legati all'esposizione ai raggi UV sono rappresentati dall'espo-

sizione a radiazioni ionizzanti per motivi terapeutici, dall'immunosoppressione come nei pazienti trapiantati, dalla sieropositività all'HIV e da sindromi genetiche come la sindrome di Gorlin-Goltz e lo *xeroderma pigmentosum*. Le sedi anatomiche più frequentemente colpite sono la testa e il collo, il tronco, gli arti superiori, gli arti inferiori e, più raramente, i genitali.

Patogenesi ed etiologia

Esposizione ai raggi UV

L'esposizione cronica al sole è il principale fattore di rischio, con un periodo di latenza di 15-20 anni tra l'esposizione ai raggi UV e l'esordio clinico della patologia. Sia gli UVA sia gli UVB contribuiscono allo sviluppo del tumore causando un danno sia diretto sia indiretto al DNA e immunosoppressione. Mentre gli UVC (280-100 nm) vengono completamente assorbiti dall'ozonosfera, gli UVB (320-280 nm) rappresentano il 5-10% e gli UVA (400-320 nm) il 90-95% delle radiazioni che arrivano sulla superficie terrestre. Gli UVA causano uno stress ossidativo con la formazione di radicali liberi e penetrano più profondamente a livello della cute. Gli

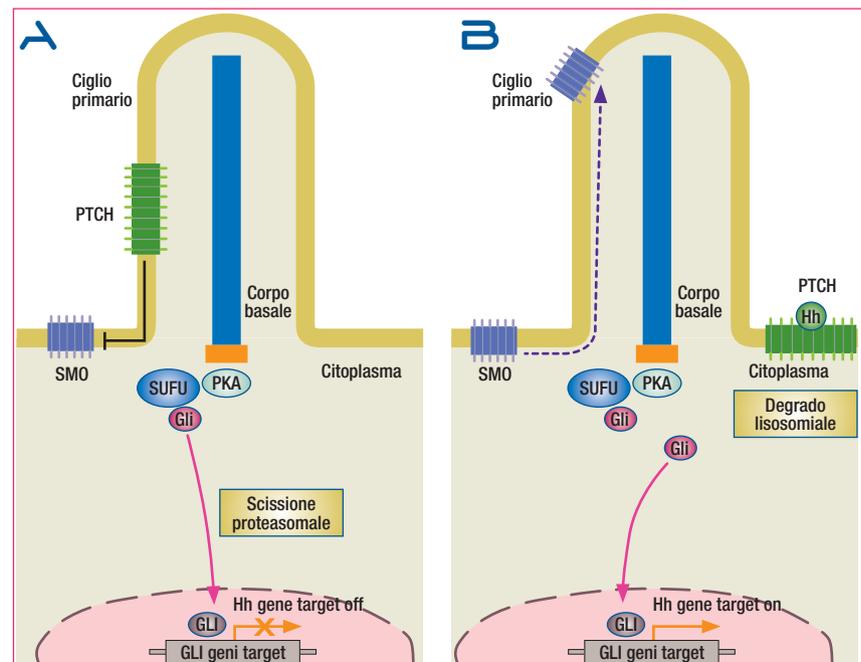
UVB, invece, determinano un danno diretto a livello del DNA con la formazione dei dimeri di timina, dei dimeri di ciclobutano pirimidina (CPD) e dei 6-4 fotoprodotto. La mutazione più importante è quella a carico dell'oncosoppressore p53, causandone l'inattivazione e quindi l'incapacità della cellula di andare incontro a morte cellulare programmata, con la conseguente crescita cellulare incontrollata, responsabile del tumore⁸.

Pathways molecolari

L'*Hedgehog pathway (Hh)* gioca un ruolo fondamentale in molti processi di differenziazione cellulare e di organogenesi durante lo sviluppo embrionale. Il nome *hedgehog* ("riccio") deriva da un polipeptide chiamato *Hedgehog (Hh)*, trovato nella mosca della frutta del genere *Drosophila*⁹. Questa molecola venne chiamata *hedgehog* perché le mutazioni che ne determinano un'attività incontrollata derivano dalle larve della mosca della frutta che hanno un aspetto peloso e a punta, simile a quello dei ricci, piuttosto che il pattern normale. Questo *pathway* venne scoperto per la prima volta nel 1980 da Christiane Nusslein-Volhard ed

FIGURA 3A-B.

Hedgehog pathway (da Otsuka et al., 2015, mod.)¹⁰.



Eric Wieschaus che hanno isolato le mutazioni nei geni che avevano il controllo dello sviluppo del segmento antero-posteriore dell'asse del corpo della mosca.

Nel 1995 loro condivisero il premio Nobel con Edward B. Lewis per la scoperta di un gruppo di geni e di mutazioni coinvolte nel controllo genetico dello sviluppo embrionale e della segmentazione del corpo della *Drosophila*, che comprendeva appunto la scoperta del "Hedgehog pathway". Tale pathway diventa inattivo nei tessuti adulti pur mantenendo un ruolo nella differenziazione e riparazione cellulare. Un'inappropriata riattivazione di questo pathway nei tessuti adulti porta allo sviluppo di molte neoplasie, principalmente il carcinoma basocellulare e alcuni medulloblastomi, ma anche tumori della prostata, carcinoma a piccole cellule del polmone, carcinoma del pancreas e leucemie. Questo pathway può essere bersaglio di molte terapie antitumorali.

Le componenti centrali che costituiscono il pathway di Hh sono:

- il recettore regolatore negativo PTCH (*Patched*);
- il recettore regolatore positivo SMO (*Smoothened*);
- tre ligandi (*Sonic Hh*, *Indian Hh*, *Desert Hh*);
- tre fattori di trascrizione associati all'oncogene glioma (GLI1, GLI2, GLI3);
- il ciglio primario, un organello di microtubuli che protrude dalla membrana plasmatica e agisce come un sensore per segnali extracellulari, comprendenti il pathway di Hh.

Il meccanismo della cascata di segnali del pathway di Hh attraverso SMO è ben conosciuto. In assenza del ligando Hh (Fig. 3a), PTCH si localizza a livello del ciglio primario e reprime SMO, impedendo la localizzazione di quest'ultimo a livello del ciglio e quindi bloccando la cascata di segnali di attivazione. I fattori di trascrizione GLI sono sequestrati nel citoplasma e vengono sottoposti a clivaggio da parte dei proteosomi con conseguente inibizione della trascrizione dei geni Hh¹⁰.

In presenza di ligando (Fig. 3b), PTCH è dislocato dal ciglio primario e permette l'attivazione di SMO, così i fattori di trascrizione GLI traslocano nel nucleo e inducono

l'espressione di vari geni del pathway che regolano la differenziazione, la proliferazione e la sopravvivenza cellulare.

La relazione tra l'attivazione del Hh pathway e lo sviluppo di neoplasie è stata scoperta da quando è stata riscontrata la mutazione in PTCH nei pazienti con la sindrome di Gorlin Goltz o sindrome del nevo basocellulare (NBCCS)¹¹.

Tale sindrome è autosomica-dominante ed è caratterizzata da multiple anomalie di sviluppo e dalla tendenza a sviluppare neoplasie soprattutto carcinoma basocellulare, medulloblastoma, rhabdomyosarcoma embrionale e meningiomi.

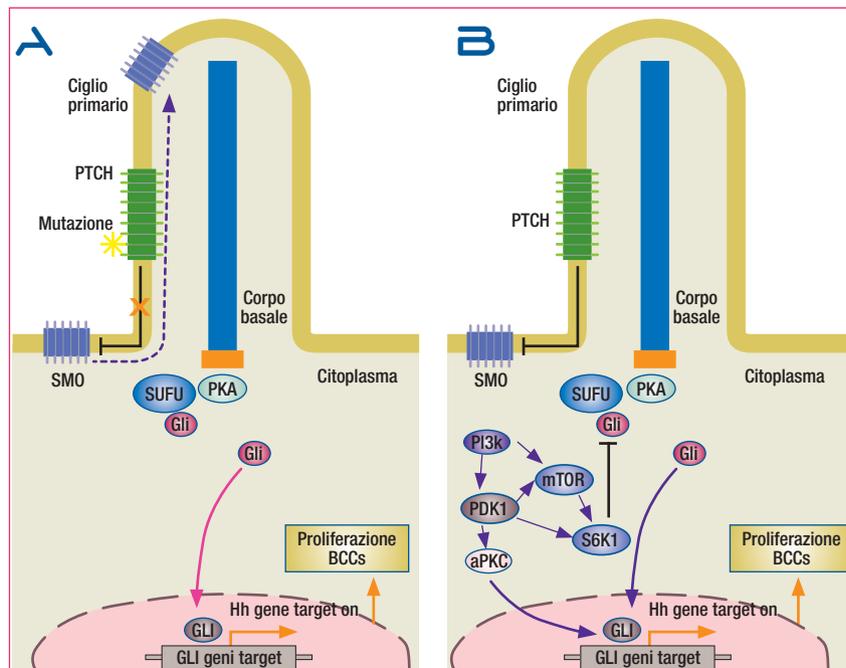
Mutazioni somatiche in PTCH e mutazioni in SMO sono state identificate nella maggior parte dei carcinomi basocellulari sporadici. La mutazione di PTCH 1 si verifica nel 70% delle persone affette da BCC sporadico e il 10-20% degli individui affetti da BCC sporadico hanno mutazioni in SMO.

In particolare ricorrenti mutazioni in SMO sono alla base di un'aberrante attivazione di Hh pathway con successivo sviluppo di neoplasie. Oltre al pathway SMO-dipendente, anche il pathway fosfatidil-inositolo-3-chinasi-dipendente (PI3K) attiva l'Hh pathway con conseguente crescita tumorale.

Nel carcinoma basocellulare ci sono mutazioni in PTCH che causano la "derepressione" di SMO, permettendone quindi la sua traslocazione lungo il ciglio primario e determinando così la traslocazione dei fattori di trascrizione GLI nel nucleo, con conseguente attivazione del pathway Hh e quindi proliferazione cellulare. Oltre al pathway SMO-dipendente, c'è il pathway PI3K-dipendente che causa l'attivazione dei fattori di trascrizione GLI nel nucleo e conseguente attivazione del pathway Hh e quindi proliferazione cellulare (Fig. 4a-b).

Il primo degli inibitori di questi pathway è il vismodegib, antagonista di SMO, con azione di sopprimere la crescita cellulare e capacità tumoricide e tumoristatiche. I pazienti più responsivi al vismodegib sono quelli affetti dalla sindrome di Gorlin Goltz¹². I principali effetti collaterali legati all'uso del vismodegib sono: la disgeusia (alterazione del gusto), alopecia, spasmi muscolari, anoressia e fatica, che comunque terminano alla sospensione del trattamento¹³. Questo farmaco è stato approvato con regime di rimborsabilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale, previa identificazione del Centro di Riferimento, per i pazienti con

FIGURA 4A-B. Hedgehog pathway nel BCC (da Otsuka et al., 2015, mod.)¹⁰.



carcinoma basocellulare in stadio localmente avanzato e metastatico, per il quale non si ritiene appropriato procedere con intervento chirurgico o con radioterapia ¹⁴.

Precedenti NMSC

Il più comune fattore predisponente lo sviluppo di un BCC è una storia di pregressi BCC o di carcinomi squamocellulari (SCC). C'è un rischio di almeno 10 volte più elevato che un paziente con storia di BCC possa sviluppare un secondo BCC rispetto alla popolazione generale. Il rischio è stimato essere del 35% a 3 anni e del 50% a 5 anni dopo la prima diagnosi.

Altri fattori di rischio

Altri fattori di rischio sono rappresentati dall'esposizione a carcinogeni esterni, come le radiazioni ionizzanti, e dall'esposizione all'arsenico, presente in molti insetticidi. È controverso, invece, il ruolo del fumo e del consumo di alcolici. La fototerapia con psoraleni e PUVA aumenta il rischio di sviluppare un SCC, ma non è chiaro il suo ruolo nello sviluppo del BCC. Il BCC, inoltre, si sviluppa nel 30-50% dei nevi sebacei e può insorgere su cicatrici come quelle delle scottature o come quelle di pregresse vaccinazioni.

Anche l'immunosoppressione e sindromi genetiche, come lo xeroderma pigmentosum, l'epidermodisplasia verruciforme, la sindrome di Gorlin Goltz e di Basex, sono associate a un incrementato rischio di sviluppare un BCC ¹⁵.

Clinica

I carcinomi basocellulari presentano molteplici aspetti clinici e prediligono il viso e il capo con la sola eccezione della variante superficiale che risulta più frequente a livello del tronco.

Il viso e il collo vengono interessati nel 70-85% dei casi e il naso in particolare nel 25-30%. Tra le altre sedi del viso da sottolineare per frequenza e importanza la regione peripalpebrale e il canto interno. Qualsiasi altro distretto può esserne sede a eccezione delle mucose; risulta raro su vulva e scroto e rarissimo in aree sprovviste di follicoli pilo-sebacei (palme, piante).

L'esordio spesso insidioso, asintomatico e la crescita lenta possono indurre il paziente a sottovalutare le lesioni.

L'aspetto iniziale può corrispondere a una micro-papula simile a una capocchia di spillo, rosa grigiastra con riflessi opalini, oppure a una piccola erosione superficiale a colpo d'unghia che però a differenza di una lesione traumatica tende a persistere e a non guarire. Un altro aspetto iniziale può essere quello di una chiazza eritemato-desquamativa di qualche millimetro rotondeggiante o ovalare.

Sebbene le varianti cliniche del BCC siano molteplici, i tipi più frequentemente riscontrati sono il nodulare, il superficiale, il *morphealike* BCC e la variante pigmentata ¹⁶.

Nodulare

È il sottotipo più frequente (50-79%). La sede prediletta è il capo e si presenta con una piccola papula o un nodulo rosa o bianco perlaceo, translucido con teleangectasie superficiali che tende ad accrescersi e a ulcerarsi al centro dove in corrispondenza di un'area depressa è spesso evidenziabile una squamo-crosta.

Il pattern di crescita irregolare può far assumere alla lesione un aspetto lobulato.

Alcune lesioni papulo-nodulari lobulate translucide non ulcerate possono ricordare delle cisti (variante cistica).

Superficiale

È la più frequente dopo la nodulare (> 15%). Predilige tronco ed estremità e pazienti più giovani (età media alla diagnosi 57 anni).

Esordisce come una macula, chiazza, di color rosa-rosso spesso sormontata da crosticine, a volte prende l'aspetto di una papula o placca sottile con un bordino caratterizzato da piccole papule translucide denominate perle. Possono essere presenti aree di regressione spontanea che si manifestano con atrofia e ipopigmentazione fino ad assumere gli aspetti della variante piano-cicatrizziale.

Sclerodermiforme (morfeiforme)

Rappresenta il 5-10% dei casi. Così denominato per la somiglianza con una placca di morfea o sclerodermia localizzata. Le

lesioni appaiono come chiazze dal bianco rosa al bianco avorio, lucenti, lisce, simil cicatriziali oppure come placche dure, atrofiche, depresse, che appaiono incassate nel derma con bordi mal definiti la cui estensione non sempre risulta clinicamente apprezzabile. Teleangectasie, crosticine, erosioni possono accompagnare il quadro clinico. Questa variante risulta più aggressiva del nodulare e del superficiale con una certa tendenza a diffondere a livello subclinico con potenzialità destruenti locali. Le recidive sono frequenti.

Data l'eterogeneità della patologia, poiché le forme avanzate non sono comuni ma possono avere prognosi infauste, l'approccio clinico al BCC è rappresentato da una valutazione multidisciplinare (ad es. dermatologo, chirurgo, oncologo, radioterapista e patologo), possibilmente in Centri ad alta specializzazione (Fig. 5).

Diagnosi

Dermoscopia

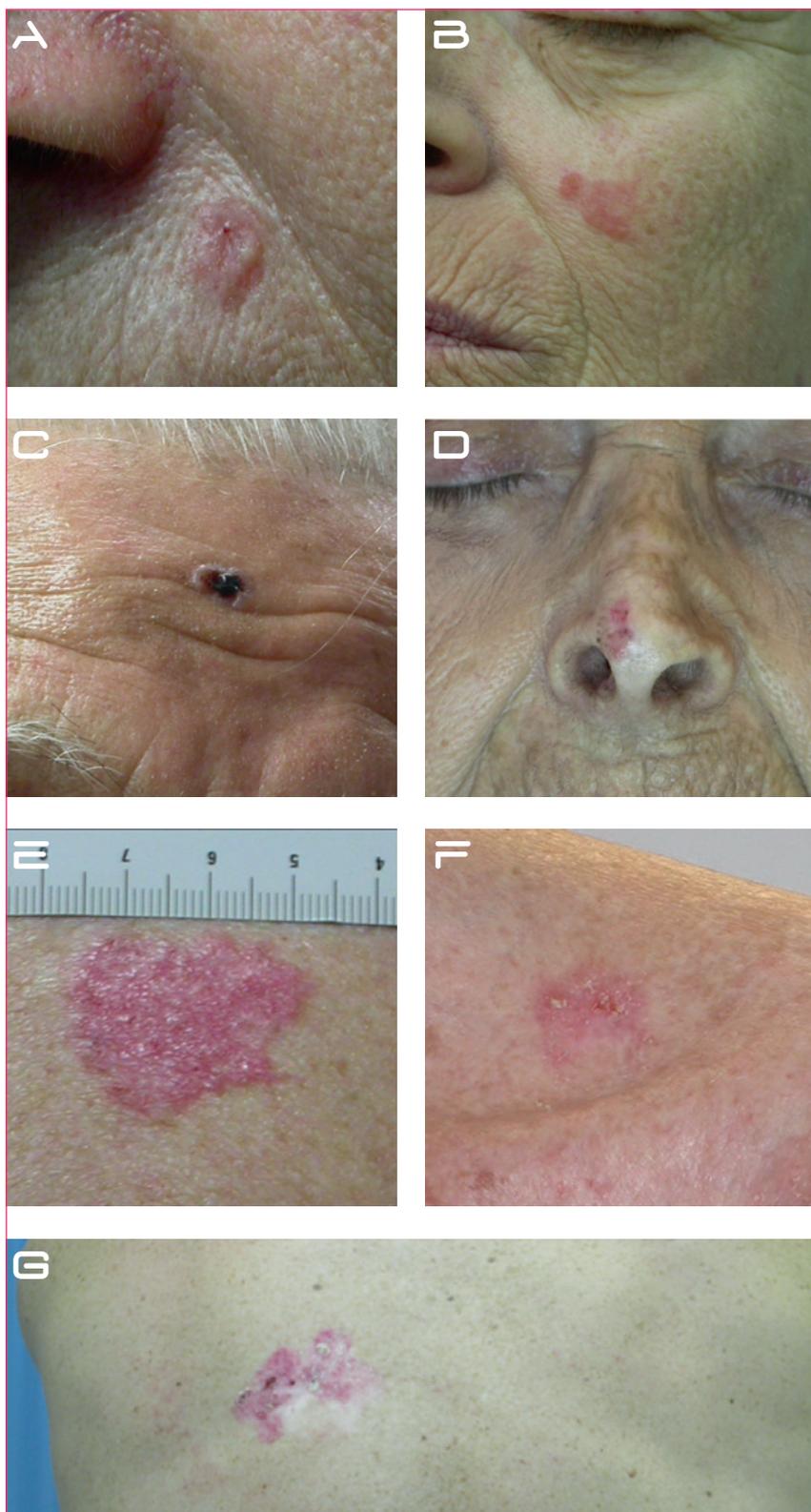
La dermoscopia è una tecnica non invasiva che aumenta l'accuratezza diagnostica sia delle lesioni pigmentate sia di quelle non pigmentate e permette una diagnosi precoce di quelle lesioni in fase iniziale non facilmente riconoscibili al semplice esame clinico. L'algoritmo dermatoscopico proposto da Menzies et al. ¹⁷ è basato sull'assenza della rete pigmentata e sulla presenza di almeno uno dei sei criteri positivi quali: ulcerazione (non associata a trauma); multipli globuli blu-grigi; aree a foglie d'acero; nidi ovoidali grigio-blu; aree a ruota di carro; vasi arboriformi. Questi criteri vennero successivamente ampliati da Altamura et al. ¹⁸ con l'aggiunta di teleangectasie superficiali e sottili distribuite irregolarmente, piccole e multiple erosioni, strutture concentriche, multipli punti blu-grigi, aree bianco-rosa brillanti, velo blu-biancastro e pseudocisti cornee. Il BCC superficiale si distingue per l'aspetto bianco-rosa brillante e per la presenza di fini teleangectasie all'interno della lesione ¹⁹.

Fattori di rischio associati al BCC ad alto grado

I principali fattori di rischio si dividono in

FIGURA 5.

A. BCC nodulare, solco naso-genieno, donna anni 71. **B.** BCC superficiale, zigomo, donna anni 69. **C.** BCC nodulare ulcerato, fronte, uomo anni 92. **D.** BCC superficiale, naso, donna anni 82. **E.** BCC superficiale, dorso, uomo anni 82. **F.** BCC superficiale, sovraclaveare uomo anni 77. **G.** BCC superficiale, scapolare, uomo anni 47.



quelli legati alla massa tumorale, come la sede anatomica (il volto, soprattutto regione periorbitaria, palpebre, naso regione periorbitaria sono le regioni a maggiore rischio), la dimensione, i bordi, le caratteristiche istologiche del tumore, una storia di BCC recidivanti, la presenza di un eventuale coinvolgimento perineurale e in fattori legati all'ospite, come precedenti terapie ionizzanti o precedenti cicatrici, età inferiore a 40 anni, immunosoppressione, presenza di cicatrici croniche, di ulcere, di sedi di infiammazione o presenza di sindromi genetiche e una storia di pregressi tumori a comportamento aggressivo²⁰.

Istopatologia

La conferma della diagnosi clinica e dermoscopia richiede comunque una biopsia cutanea con l'esame istologico. La principale caratteristica istologica del BCC è rappresentata dalle cellule basalioidi. Ciascuna di queste piccole, pleomorfe cellule è composta da un nucleo basofilo e scarso citoplasma. Generalmente le cellule basalioidi mancano di un'evidente atipia cellulare e hanno una scarsa attività mitotica. Possono essere, inoltre, presenti sia necrosi sia ulcerazione. Lo stroma circostante mostra un incrementato numero di fibroblasti e un'aumentata quantità di collagene.

Trattamento

Sebbene il BCC sia comunemente un tumore a lenta crescita che raramente metastatizza, esso può infiltrare il tessuto circostante determinandone la distruzione, con implicazioni funzionali ed estetiche. Quindi lo scopo del trattamento deve essere quello di eradicare completamente il tumore preservando il più possibile la componente funzionale ed estetica.

Il trattamento chirurgico rappresenta la migliore opzione terapeutica quando non vi sono controindicazioni a esso. Le tecniche chirurgiche si dividono principalmente in due tipi: l'escissione chirurgica tradizionale e la chirurgia Mohs che consente un'analisi completa intra-operatoria, ma risulta essere più costosa.

Trattamenti alternativi alla chirurgia includono il curettage da solo o accompagnato dall'elettrocoagulazione, la crioterapia, la

FIGURA 6.
BCC superficiali multipli del dorso.



FIGURA 7.
BCC superficiali multipli del volto e del cuoio capelluto.



radioterapia, farmaci topici e la terapia fotodinamica (PDT).

Tra i farmaci topici ricordiamo: il 5-fluorouracile (5-FU) approvato per il BCC superficiale dalla *Food and Drug Administration* (FDA) e l'imiquimod al 5% approvato nel 2004 per il BCC superficiale del volto, del collo, del tronco e delle estremità. L'imiquimod è in grado di stimolare l'immunità acquisita e innata attraverso la trascrizione di interferon alfa e gamma e il fattore di necrosi tumorale.

La terapia fotodinamica consiste nell'applicazione di una sostanza fotosensibilizzante, l'acido amino-levulinico (ALA) o il suo estere l'acido metil-amino-levulinico (MAL), seguita da irradiazione della cute con una sorgente luminosa a una specifica lunghezza d'onda, con la formazione di specie reattive dell'ossigeno e conseguente necrosi cellulare²¹. Nonostante la malattia avanzata sia rara, il BCC può progredire a un punto in cui la terapia locale non è più auspicabile e quindi la prognosi per il paziente peggiora notevolmente.

Il BCC metastatico è estremamente raro, con un'incidenza che varia dallo 0,0028 allo 0,5%. Le aree più comuni di metastasi sono rappresentate dai linfonodi, dai polmoni, dalle ossa e dalle ghiandole paratiroidee. A sua volta, il BCC localmente avanzato si riferisce a lesioni che non possono essere aggredite chirurgicamente, o per controindicazioni mediche alla chirurgia o perché si tratta di lesioni molto estese per cui lascerebbero un'enorme deformità estetica (Fig. 6).

Il BCC localmente avanzato o metastatico comporta severe complicanze secondarie dovute soprattutto all'invasività locale. Inoltre, la qualità di vita di questi pazienti è notevolmente compromessa a causa delle limitazioni estetico-funzionali che possono residuare, come per esempio, quando viene colpita l'area peri-orbitale, sede molto spesso interessata (Fig. 7).

Nuove prospettive terapeutiche

Le scoperte recenti riguardanti i *pathways* molecolari coinvolti nella genesi del BCC hanno consentito lo sviluppo di nuove terapie target, come gli inibitori *pathway* di Hh, per il trattamento del BCC metastatico e localmente avanzato^{22,23}. Il *pathway* di Hh è attivato in maniera anomala sia nel BCC sporadico sia nella sindrome di Gorlin-Goltz

TABELLA I.

Chirurgia	IEO Milano
Dermatologia	S. Galliciano Roma
Oncologia	INT Milano
Oncologia	Siena
Oncologia	Genova
Dermatologia	Brescia
Oncologia	Meldola
Oncologia	Brindisi
Dermatologia	Firenze
Oncologia	Rozzano
Dermatologia	L'Aquila
Oncologia	Pascale Napoli
Dermatologia	Tor Vergata Roma
Oncologia	S. Andrea Roma
Oncologia	Ancona
Oncologia	Milano Niguarda
Oncologia	Candiolo
Oncologia	Umberto I Roma
Dermatologia	S. Orsola Bologna
Dermatologia	Businco Cagliari
Oncologia	IOV Padova

e la sua inibizione rappresenta una valida opzione terapeutica²⁴.

Finora sono stati pubblicati quattro studi clinici con il primo dei farmaci inibitori del

Punti chiave

1. Il carcinoma basocellulare è il tumore cutaneo maligno più comune
2. La sua incidenza è in aumento in tutto il mondo a causa dell'invecchiamento della popolazione generale e della tendenza crescente all'esposizione ai raggi UV
3. La progressione è generalmente lenta e questo potrebbe indurre a sottovalutare la lesione. Lo sviluppo di forme severe di BCC potrebbero avere esito fatale o causare deficit funzionali ed estetici
4. Il trattamento è chirurgico nella maggior parte dei casi, mentre le terapie topiche si possono utilizzare nei casi di BCC a basso rischio e la radioterapia è un'opzione quando la chirurgia è controindicata
5. La gestione ottimale dei casi avanzati è rappresentata da un approccio multidisciplinare o in centri ad alta specializzazione
6. Negli ultimi anni, la conoscenza dei cambiamenti genetici alla base del BCC ha consentito lo sviluppo di terapie target per la malattia in stadio avanzato che si aggiungono all'armamentario terapeutico attuale dedicato ai pazienti con questa patologia potenzialmente fatale

pathway Hh autorizzato nel BCC avanzato, il vismodegib, tra cui uno di fase I, il SHH3925g, e due di fase II, rispettivamente l'ERIVANCE BCC e lo STEVIE, e uno su pazienti affetti da sindrome di Gorlin²⁵⁻²⁷. L'ERIVANCE ha mostrato una risposta del 48,5% nelle forme metastatiche e del 60,3% nelle forme localmente avanzate. Nello STEVIE, l'analisi *ad interim* in 500 pazienti ha mostrato una risposta del 64,9% sia nelle forme metastatiche sia in quelle localmente avanzate e confermato i dati di safety degli studi precedenti¹⁹. Lo STEVIE è uno studio multicentrico di fase II che ha lo scopo di valutare la sicurezza e l'efficacia di questo nuovo farmaco in pazienti con BCC localmente avanzato e metastatico. Lo studio è stato condotto in USA, in Australia ed Europa. L'Italia ha partecipato con numerosi centri (Tab. I), tra cui il San Gallicano di Roma. Sono stati recentemente pubblicati i dati di fase II per il secondo di questa classe di farmaci, il sonidegib²⁷.

Conclusioni

L'incidenza del BCC è in aumento in tutto il mondo a causa dell'invecchiamento della popolazione e della sempre maggiore esposizione solare. Inoltre, il BCC rappresenta il tumore cutaneo maligno più comune e anche la forma più frequente di cancro nell'uomo. Anche se il BCC raramente metastatizza può crescere localmente determinando gravi deficit funzionali ed estetici, per cui è fondamentale una diagnosi e un trattamento tempestivo. Ci sono diverse modalità per trattare il BCC, ma la chirurgia rappresenta nella maggior parte dei casi l'opzione terapeutica migliore. Per i BCC localmente avanzati o metastatici, per i quali non è proponibile la chirurgia, negli ultimi anni, la conoscenza dei cambiamenti genetici alla base del BCC ha consentito lo sviluppo di terapie target per la malattia in stato avanzato.

Bibliografia

- Diffey BL, Langtry JAA. *Skin cancer incidence and the ageing population*. Br J Dermatol 2005;153:679-80.
- Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. *A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer*. Br J Dermatol 2012;166:1069-80.
- Gailani MR, Leffell DJ, Ziegler A, et al. *Relationship between sunlight exposure and a key genetic alteration in basal cell carcinoma*. J Natl Cancer Inst 1996;88:349-54.
- Diffey BL, Langtry JAA. *Skin cancer incidence and the ageing population*. Br J Dermatol 2005;153:679-80.
- Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. *Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma*. N Engl J Med 2012;366:2171-9.
- Diepgen TL, Mahler V. *The epidemiology of skin cancer*. Br J Dermatol. 2002;146(Suppl 61):1-6.
- Christenson LJ, Borrowman TA, Vachon CM, et al. *Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years*. JAMA. 2005;294:681-90.
- Ziegler A, Leffell DJ, Kunala S, et al. *Mutation hotspots due to sunlight in the p53 gene of nonmelanoma skin cancers*. Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:4216-20.
- Gailani MR, Stahle-Backdahl M, Leffell DJ, et al. *The role of the human homologue of Drosophila patched in sporadic basal cell carcinomas*. Nat Genet 1996;14:78-81.
- Otsuka A, Levesque MP, Dummer R, et al. *Hedgehog signaling in basal cell carcinoma*. J Dermatol Sci 2015;78:95-100.
- Athar M, Li C, Kim AL, et al. *Sonic hedgehog signaling in basal cell nevus syndrome*. Cancer Res 2014;74:4967-75.
- Ozgun OK, Yin V, Chou E, et al. *Hedgehog pathway for advanced periocular basal cell carcinoma and basal cell nevus syndrome*. Am J Ophthalmol 2015 Apr 29. pii: S0002-9394(15)00243-3.
- Erdem GU, Sendur MA, Ozdemir NY, et al. *A comprehensive review of the role of the hedgehog pathway vismodegib in the management of basal cell carcinoma*. Curr Med Res Opin 2015;31:743-56.
- Erivedge. Riassunto caratteristiche del Prodotto.
- Kauvar AN, Cronin T Jr, Roenigk R, et al. *Consensus for nonmelanoma skin cancer treatment: basal cell carcinoma, including a cost analysis of treatment methods*. Dermatol Surg 2015;41:550-71.
- Marzuka AG, Book SE. *Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management*. Yale J Biol Med 2015;88:167-79.
- Menzies SW, Westerhoff K, Rabinovitz H et al. *Surface microscopy of pigmented basal cell carcinoma*. Arch Dermatol 2000;136:1012-6.
- Altamura D, Menzies SW, Argenziano G, et al. *Dermatoscopy of basal cell carcinoma: morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis*. J Am Acad Dermatol 2010;62:67-75.
- Giacomel J, Zalaudek I. *Dermoscopy of superficial basal cell carcinoma*. Dermatol Surg 2005;31:1710-3.
- Puig S, Berrocal A. *Management of high-risk and advanced basal cell carcinoma*. Clin Transl Oncol 2015 Feb 3.
- Arits AH, Mosterd K, Essers BA, et al. *Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell carcinoma: a single blind, non-inferiority, randomised controlled trial*. Lancet Oncol 2013;14:647-54.
- Xin M. *Hedgehog inhibitors: a patent review (2013 - present)*. Expert Opin Ther Pat 2015;25:549-65.
- Peris K, Licitra L, Ascierto PA, et al. *Identifying locally advanced basal cell carcinoma eligible for treatment with vismodegib : an expert consensus*. Future Oncol 2015;11:703-12.
- Calzavara Pinton P, Licitra L, et al. *Vismodegib in the treatment of basal cell carcinoma: indications for clinical practice*. Future Oncol 2015;11:1429-35.
- Tang JY, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M, et al. *Inhibiting the Hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome*. N Engl J Med 2012;366:2180-8.
- Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. *Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma*. N Engl J Med 2012;366:2171-9.
- Basset-Seguín N, Hauschild A, Grob JJ, 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;16:729-36.