

A rosszindulatú hámeredetű bőrdaganatok kialakulásának genetikai háttere, új ismeretek a karcinogenezis folyamatában

Genetic background of malignant epidermal skin cancer and novel insights in the process of carcinogenesis

KISS NORBERT DR.*, ANKER PÁLMA*, FÉSŰS LUCA DR., LÓRINCZ KENDE DR., BÁNVÖLGYI ANDRÁS DR., BOZSÁNYI SZABOLCS, WIKONKÁL NORBERT DR.
Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A fehérbőrű populáció leggyakoribb rosszindulatú daganatai a bőrt érintik. Ezen belül is kiemelendő gyakoriságuk tekintetében a bazálisjeles- és a spinocelluláris karcinóma által alkotott hámeredetű bőrtumrok csoportja. Bár ezek mortalitása alacsony, előrehaladott esetben komoly szövetdestrukciót okozhatnak, a spinocelluláris karcinóma pedig áttétet is képezhet. Mivel incidenciájuk jelentősen emelkedett az elmúlt évtizedekben, különös figyelmet érdemelnek etiológiai tényezőik. A precancerosus léziók diagnosztizálása és mielőbbi kezelése, valamint a predisponáló genetikai szindrómák ismerete is szükséges kialakulásuk megelőzésében. A molekuláris biológiai háttér egyre mélyebb feltárásával olyan jelátviteli folyamatok kerültek előtérbe, melyek fontos előrelépést jelentenek a célzott terápiás szerek kifejlesztésében.

Kulcsszavak:
hámeredetű bőrtumrok –
fotokarcinogenezis – basalisjeles carcinoma –
spinocellularis carcinoma – célzott terápia

SUMMARY

Malignant lesions of the skin are the most common type of cancer in the fair skin population. The most frequent group among them is the cancer of epidermal cells, consisting of basal and squamous cell carcinoma. Although their mortality rate is low, they can cause severe tissue destruction, and metastasis may occur in squamous cell carcinoma. As their incidence significantly increased in the previous decades, etiological factors are of special interest. Diagnosis and early treatment of precancerous lesions is important, just as the recognition of genetic syndromes predisposing to epidermal skin cancer. The more profound identification of the molecular biological background revealed novel signal pathways in the background of epidermal skin cancer, contributing to the development of targeted therapies.

Keywords:
epidermal skin cancer –
photocarcinogenesis – basal cell carcinoma –
squamous cell carcinoma – targeted therapy

A bőr rosszindulatú betegségei a leggyakoribb malignómák a fehérbőrű populációban, melyek túlnyomó többsége hámeredetű bőrtumor. A hámeredetű bőrtumrok megközelítőleg 80%-át a bőr basalis sejtrétegéből kiinduló basalisjeles carcinoma (basal cell carcinoma, BCC), 20%-át az elszarusodó laphámsejtekből kiinduló spinocellularis carcinoma (squamous cell carcinoma, SCC) teszi ki (1, 2). A basaliomát Krompecher Ödön, Bécsben dolgozó magyar patológus professzor különítette el először a rosszindulatú bőrtumrok egyéb típusaitól. Megfigyeléseit 1903-ban „*Der Basalzellenkrebs*” című művében ismertette. A bőrtumrok gyakran

nem szerepelnek az onkológiai regiszterekben, így pontos epidemiológiai adatokat nem állnak rendelkezésre. Ismert azonban, hogy a rosszindulatú hámeredetű daganatok incidenciája jelentősen nőtt az elmúlt évtizedekben (1, 3). Mortalitásuk alacsony, ez BCC esetén a lokális terjedés szövődménye, míg SCC esetén az áttétképződés következménye lehet. Előrehaladott, nem megfelelően kezelt esetben azonban a lokális terjedés és szövetdestrukció jelentős morbiditási tényezőt jelentenek (4).

Közös rizikófaktorai a világos bőrtípus, az ultraibolya (UV) sugárzás, ezzel összefüggésben az egyenlítőtől való tá-

Levelező szerző: Wikonkál Norbert dr.

e-mail: wikonkal.norbert@med.semmelweis-univ.hu

*A két szerző egyenlő mértékben járult hozzá a cikkhez, megosztott első szerzőnek tekinthetők.

volság, az előrehaladott életkor, onkogén humán papilloma vírus (HPV) infekció, immunszuppresszió és a genetikai hajlam. (5, 6). Az UV sugárzás tekintetében BCC esetén a gyermekkori leégés és az intermittáló UV-expozíció, SCC esetén pedig inkább a kumulatív napfényexpozíció a döntő (5). Szervtranszplantáció utáni immunszuppresszió esetén a SCC kialakulásának az esélye akár 200-szoros is lehet az átlagos populációhoz viszonyítva (6). Vesetranszplantáció után a BCC kialakulásának kockázata pedig 10-szeresére növekszik a transzplantációban nem részesült populációhoz viszonyítva (7). Ezen eredményekből is látszik, hogy az immunkompetens populációban jelentkező 4:1 előfordulási arány a BCC és SCC között immundeficiencia esetén az SCC javára módosul (5).

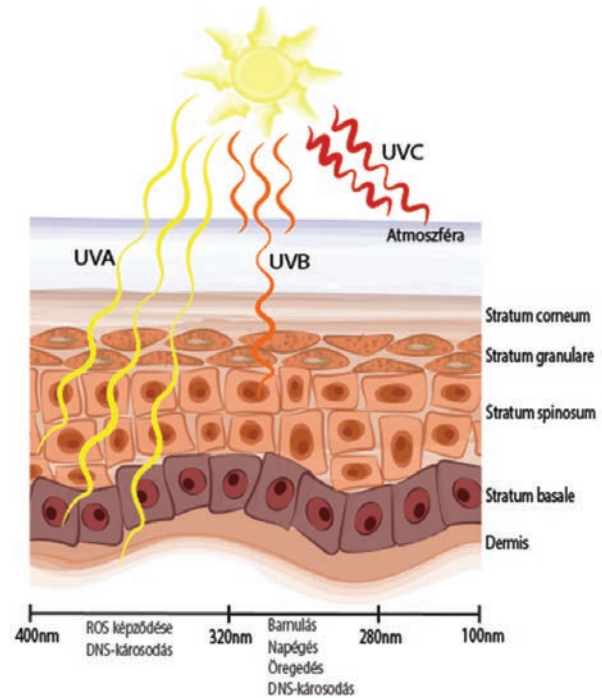
A rosszindulatú hámeredető bőrdaganatok gyakoriságuk miatt igen nagy terhet rónak az egészségügyre. A molekuláris háttér feltárásával azonban lehetőség nyílt a terápiarezisztens, kiújuló tumorok kezelésére, valamint a genetikai szindrómák részeként kialakuló tumorok kezelésére is.

Fotokarcinogenezis

Széles körben elfogadott, hogy a rosszindulatú daganatok egy többlépcsős folyamat során alakulnak ki, melyet a tumorszuppresszor gének inaktivációja, illetve protoonkogének aktivációja jellemez. Kiemelt jelentőségű indukáló faktora a bőrtumorok képződésének az UV sugárzás, mely spektruma szerint három részre osztható. Az UVC sugárzást az ózonsztratoszférában teljesen elnyeli. Az UVA sugárzás teljes spektruma eléri a földfelszínt, míg az UVB spektrum nagy részét az ózonsztratoszféra elnyeli (1. ábra) (8). A földfelszínt elérő UV sugárzás 5-10%-ban UVB, 90-95%-ban kisebb energiájú, nagyobb hullámhosszú UVA sugárzásból áll. Az UVA sugárzás a dermis mélyebb rétegeibe hatol, míg az UVB sugárzás már az epidermisben elnyelődik (9).

Az UVB sugárzás a nagy energiájú fotonok abszorpciója következtében kovalens kötések képződését idézi elő a DNS szomszédos pirimidin-bázisai között. Az így képződött ciklobutan pirimidin dimereket (CPD), illetve a ritkábban kialakuló 6,4-fotoadduktumokat a nukleotid excíziós repair mechanizmus (NER) javítja ki. A CPD-k a hosszabb javítási idő következtében mutagénebbek, a citozin bázisok deaminációjának következtében. Az UV-indukált CPD-k helyén a DNS-polimeráz működése során a deamináció következtében olyan mutációk keletkeznek, amelyek a genetikai hibák halmozódásával tumorképződéshez vezethetnek, ha nem kerülnek kijavításra (10, 11). Az UVB sugarak hatására a fent részletezett mechanizmussal jellemzően szimpla (C→T), illetve dupla (CC→TT) pirimidinbázis szubsztitúció következik be a DNS-ben, mely mind az átlagos napfényexpozíciónak kitett bőrben, mind a premalignus és malignus bőrléziókban kialakul (12). Az UV-sugárzás nemcsak a DNS kódoló szakaszain okozhat mutációkat, hanem a telomer régiók károsodását is okozza, mely a sejtosztódás során védi a DNS-t a folyamatos rövidüléstől (13).

Az UVA sugárzásnak indirekt mutagén hatása van, reaktív oxigéngyökök (reactive oxygen species, ROS) kép-



1. ábra

Az földet érő UV-sugárzás 5-10%-át az UVB, 90-95%-át az UVA spektrum alkotja. A legnagyobb energiájú UVC sugárzás az atmoszférában teljesen elnyelődik.

Az UVB-sugárzás az epidermisben nyelődik el, direkt DNS-károsító hatásának köszönhetően jelentős fizikai carcinogén. Az UVA sugarak a dermis mélyebb rétegeibe is képesek behatolni, reaktív oxigéngyökök képződésével indirekt módon károsítják a DNS-t, bázispár-szubsztitúciót, lánctöréseket okozva. Az UVA-indukált DNS-eltérések keletkezése elnyújtottabb, órákkal az UVA-expozíció után is kialakulhatnak mutagén fototermékek

zésével károsítja közvetlenül a DNS-t. Továbbá a DNS-javításban szereplő proteinek károsításával rontja az UVB által képződött fototermékek kijavításának határfokát (14). Az UV sugárzás mutagén hatását sokáig kizárólag az UVB spektrumnak tulajdonították, azonban a barnulásért felelős UVA spektrum is képes hasonló mutagén CPD-k keletkezését kiváltani, akár órákkal az UVA-expozíciót követően is. A Science folyóiratban 2015-ben publikált tanulmány alapján a mutagén fototermékek keletkezésében jelentős szerep tulajdonítható az eddig protektív tényezőnek tartott melaninpigmenteknek is (15). Az UV sugarak károsító hatását fokozzák a fotoszenzitizáló szerek mint a PUVA kezelés során alkalmazott psolaren, illetve a fluorokinolonok. Emellett az UV sugárzás a mitokondriális DNS károsításával csökkenti a sejtek energiatermelő kapacitását és fokozza a ROS-termelést (13). A BCC és SCC az esetek többségében napfény-expozíciónak kitett bőrterületeken jelenik meg, a BCC 80%-ban a fej-nyaki régióban, 15%-ban a törzsön, ritkábban a karok és lábak területén. A tenyerek és talpak szőrtüszőket nem tartalmazó bőrén BCC nem alakul ki (12, 16).

Az UVA sugárzás ROS-termelődés révén létrejövő indirekt mutagén hatása felveti az antioxidánsok protektív szerepét bőrtumorok prevenciójában. Antioxidánsnak nevezzük azokat a vegyületeket, melyek képesek semlegesíteni a szabadgyököket, meggátolva azok károsító hatását (17). Az endogén termelődő antioxidánsok mellett kiemelt jelentőségűek az antioxidáns hatású enzimek, melyek a fiziológiásan képződő szabadgyökök nagyrészét semlegesítik (18). Az oxidatív stressz fent ismertetett daganatképző-, és a ROS-gátlás tumorszuppresszív hatását számos tanulmány erősíti (19-23). A hámeredetű bőrtumorok megelőzésében fontos szerepe lehet az antioxidáns kapacitás növelésének, mivel az antioxidáns enzimek expressziója ezekben folyamatosan alacsony (24).

Molekuláris háttér

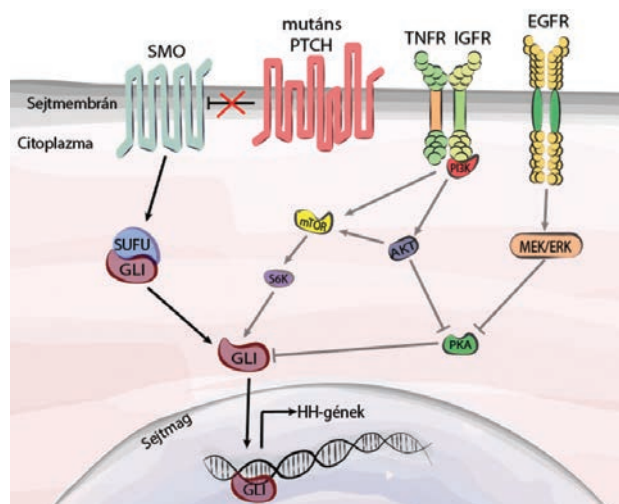
Basalioma

A BCC anatómiai eredete jelenleg is intenzív kutatás tárgyát képezi. Tradicionálisan az interfollicularis epidermis basalis rétegét tekintették a daganat kiindulási pontjának. Az 1940-es évek végén felmerült a BCC kiindulási helyenként a follicularis epidermis is. Az elmúlt évtizedekben jelentős ismeretekkel gazdagodtunk a hámeredetű daganatok kialakulását, molekuláris háttérét illetően. A follicularis eredetet igazolják immunhisztokémiai, illetve molekuláris biológiai kutatások, melyek kimutatták, hogy a BCC citokeratin expressziós profilja csaknem teljesen megegyezik a szőrtüszők külső gyökérhüvelyének sejteivel (25).

A BCC patogenezisében központi szerepet tölt be a Hedgehog-jelvény (HH) aktivációja (16, 26). Az embrionális fejlődés során ez alapvető fontosságú, azonban felnőtt szövetekben korlátozott szerepet tölt be, funkciója bizonyos szövetek fenntartása, például a szőrtüszők ciklusának szabályozása (27). A felnőtt szövetek jelentős részében HH-ligand hiányában a Patched (PTCH) fehérje gátolja a Smoothened fehérjét (Smo), így a jelvény inaktív. Az embrionális szövetekben HH-ligand jelenlétében az Smo felszabadul a PTCH gátló hatása alól, a Glióma-asszociált onkogén transzkripciós faktorok (Gli) a sejtmagba jutnak, és ez a HH-gének átírásához vezet. A Gli transzkripciós faktorokat a citoplazmában többek között a Supressor of fused (SUFU), illetve a protein kináz A (PKA) tartja kötésben. A jelvény aktivációjával bekövetkezik a Gli transzkripciós faktorok transzlokációja a sejtmagba, ez számos gén transzkripciójához vezet, amelyek részt vesznek a sejtek differenciációjában, proliferációjában és túlélésében (27).

Egerekben végzett kísérletek során az *SmoM2* túlexpressziójával, illetve a *PTCH1* gén deléciójával előidézhetőek az emberben előforduló superficialis BCC-hoz hasonló tumorkok. *SmoM2*-mutáns egerekben a BCC-k kiindulópontjai rendellenes HH-aktivációt követően kizárólag az interfollicularis epidermis őssejtjei, elkötelezett progenitorsejtekből már nem képződik invazív tumor (28). Ezzel ellentétesen a *PTCH1* deléciót alkalmazó egérmolekulákban indukált BCC-k inkább a follicularis eredetet támogatják (29).

A sporadikus BCC-k közel 90%-ban kimutatható a *PTCH1* gén mutációja, amely nem képes az Smo gátlására,



2. ábra

A HH-jelvény (Hedgehog) szerepe a basalsejtes carcinoma kialakulásában. A PTCH (patched) fehérjét érintő mutáció általában trunkált protein képződéséhez vezet. A mutáns PTCH nem képes a SMO (smoothened) 7-transzmembrán fehérje repressziójára, így a jelvény ligand hiányában is konstitutívan aktív.

A HH-gének kifejeződése tumorképződéshez és tumornövekedéshez vezet. A GLI (glióma asszociált onkogén transzkripciós faktorok) aktivitását azonban más, SMO-tól független jelvények is módosíthatják.

Az S6K (S6 kináz) a GLI-t foszforilálva felszabadítja a SUFU (supressor of fused) gátlása alól, így a GLI a nucleusba transzlokálódik. Ezáltal vezet a TNF-mTOR (tumor necrosis faktor, mammalian target of rapamycin) jelvény a HH-gének transzkripciójához. Az IGFR/AKT (inzulin-szerű növekedési faktor receptor/ Akt kináz) a PKA foszforiláló hatásán keresztül befolyásolja a GLI aktivitását. Ezek mellett a MEK/ERK útvonal szintén a PKA (protein kináz A) gátlásán keresztül vezet a GLI aktiválásához

így a HH-jelvény ligand hiányában is konstitutívan aktív. Az Smo-t érintő aktiváló mutációk szintén előfordulnak sporadikus BCC-ben (26). A Gli transzkripciós faktorok aktivációjához Smo-independens módon vezethet a foszfatidil-inozitol-3-kináz (PI3K), illetve a PI3K-től downstream elhelyezkedő S6 kináz 1 (S6K1) és atípusos protein kináz C (aPKC) aktivációja, amelyek képesek foszforilálni a Gli transzkripciós faktor család tagjait, és egy pozitív visszacsatolás mechanizmussal fenntartani a HH-gének transzkripcióját (2. ábra) (30).

Spinocelluláris carcinoma

A HH-jelvény érintettségét egyes tanulmányok támogatják, azonban szintjük nem mindig emelkedett SCC-ben. Úgy tűnik, hogy a HH-fehérjék expressziójának emelkedése inkább az *in situ* carcinoma SCC-ve alakulásában, és az előrehaladott, metasztatikus SCC-ben játszik aktív szerepet (31). A SCC-ben expresszázó EGFR a proliferáció, progresszió és a tumorsejtek túlélése szempontjából jelentős, fokozott exp-

resszió jellemzi a metasztatikus, illetve agresszív SCC-ket (32, 33). Sőt, egy 2017-es tanulmány egy új EGFR-PPARGC1A fúziós fehérjét ír le, mely a kután SCC-re specifikus, és a napfény-expozíció helyén lévő léziókban jóval gyakrabban fordul elő. Ez a fehérje konstitutív tirozin-kináz aktivitással rendelkezik, és a vad típusú EGFR-t dimerizáció után foszforilálja, mely végül sejtproliferációhoz vezet (34).

A driver mutációk azonosítása azonban nem egyszerű feladat, mert a krónikus UV expozíció magas mutációs terhet jelent. NF-kB a tumorprogressziót segíti elő és rossz prognózissal hozható összefüggésbe (35). A p53 tumorszuppresszor, a NOTCH-család és CDKN2A inaktiváló mutációi gyakoriak metasztatikus SCC-ben. A NOTCH fehérjék a p53 targetjei, melyek a keratinocyták differenciációjához járulnak hozzá. A teljes epidermisben expresszált NOTCH1 mutációja egy korai lépés SCC kialakulásában. A CDKN2A által kódolt p16 fehérje funkcióvesztő mutációja az aktinikus keratosis SCC-vé történő transzformációjával asszociált. Szintén rossz prognózissal asszociáltak a RAS/RTK/PI3K utak széles spektrumot felölelő onkogén eltérései. A MAPK jelátviteli útvonal overexpresszióját SCC-ben és aktinikus keratosisban is leírták. Ritkábban, de szintén előfordulnak BRAF és FGFR3 mutációk. Ezen mutációk hasonlóak egyéb SCC-ben megtalálható molekuláris eltérésekhez, azonban a bőrben elsősorban UV-expozíció vezéreltek (36). Az onkogén RAS a hepatocytá növekedési faktorról együtt – mely szintén emelkedett lehet SCC-ben – EGF szekrécióval egy EGFR-en végződő jelátviteli utat aktiválnak (37).

p53 mutáció

A p53 tumorszuppresszor mutációja az egyik leggyakoribb genetikai eltérés a humán daganatokban. A „genom őrnek” nevezett tumorszuppresszor fő funkciója genotoxikus behatások esetén a sejtciklus leállítása a DNS-károsodás kijavításáig, illetve amennyiben ez nem lehetséges, apoptosissal indukciója (12). A sporadikus BCC-k 50%-ban, továbbá SCC-ben és a prekursor lézióknak tartott aktinikus keratosisban is kimutathatók a p53-at érintő mutációk, melyek UVB sugárzás hatására jönnek létre (16, 38). A p53 mutáció korai mozzanat az SCC kialakulásában, tekintettel, hogy a napfény-expozíciónak kitett bőr keratinocytáiban is előfordul, megelőzve a malignus transzformációt (39). A p53 UV-indukálta mutációinak fotokarcinogenezisben betöltött szerepét állatkísérletek is alátámasztják. Mutáns p53 fehérjét expresszáló keratinocyták UV-expozíciónak kitett egérbőrben már jóval a bőrtumorok létrejötte előtt megfigyelhetők (40). Egy 2003-as tanulmányban vizsgált BCC és SCC esetén a p53-at érintő mutációk 71%-a volt UV-sugárzásra jellemző mutáció. Ezen tanulmány szerint az UV-indukálta p53 mutációknak fontos kezdeti szerepe van a BCC és SCC keletkezésében, azonban agresszivitásukat a tumorprogresszió során bekövetkező további genetikai eltérések befolyásolják (41).

Precancerosisek

A karcinogenezis többlépcsős folyamat, amelyet SCC-k esetén a genetikai hibák halmozódása mellett a klinikai, il-

letve szövettani kép is jól jellemez. Ennek megfelelően az SCC precancerosus léziója az aktinikus keratosis, amely a leggyakoribb UV-indukálta premalignus elváltozás (42). Bár az aktinikus keratosis az esetek 80%-ában nem progrediál SCC-vé, számos molekuláris és szövettani hasonlóság támasztja alá a két elváltozás közötti kapcsolatot (38). Előrehaladottabb forma a Bowen-kór, amely az epidermisre korlátozó in situ SCC. A Bowen-kór bármely bőrfelületet érinthet, a penis mucosáján megjelenő formája az erythroplasia Queyrat (43). Az erythroplasia Queyrat az előbbinél gyakrabban, az esetek közel harmadában válik invazív carcinomává (44). A Bowenoid-papulosis az anogenitalis régió in situ carcinomája, mely csak 2,6%-ban válik invazív SCC-vé. A keratoacanthoma egyes szerzők szerint benignus tumor, míg mások az SCC rákmegelőző állapotának vagy egy altípusának tartják. Kiindulási helye a pilosebaceus egység. A keratoacanthoma gyors ütemben növekszik, kezelés nélkül is az esetek jelentős részében minimális heg hátrahagyásával spontán regrediál (45). Számos SCC-vel közös rizikófaktort azonosítottak, ilyenek az UV-sugárzás, trauma, gyulladással járó betegségek és az immunszuppresszió (46). Közös predilekciós helyük az arc és karok, mely a napfényexpozíciónak mint etiológiai faktornak tudhatók be. A keratoacanthoma és az SCC elkülönítésére megbízható molekuláris markert eddig nem sikerült azonosítani. A BCC-k eddigi ismeretek alapján megelőző precancerosus lézió nélkül alakulnak ki (47).

Örökletes szindrómák

A sporadikusan előforduló laphám eredetű tumorok mellett bizonyos genetikai eltérések predisponálnak ezen daganatok előfordulására. Az említésre kerülő genetikai szindrómák jelentős segítséget nyújtottak a sporadikus tumorok patomechanizmusának felderítésében is.

A *Gorlin-Goltz* szindróma egy ritka autoszómális domináns (AD) öröklődő betegség magas penetranciával és változó tünetekkel. Klinikai manifesztációi közé tartoznak a BCC-k, melyek igen nagy számban, már fiatal korban kialakulnak, továbbá odontogén keratocysták, palmaris és plantaris pitting megjelenése, illetve a falx cerebri calcificatioja (48). Major és minor diagnosztikus kritériumait az 1. táblázat részletezi, a diagnózis felállítható 2 major kritérium vagy 1 major és 2 minor kritérium teljesülése esetén. A Gorlin-Goltz szindrómás betegek olyan csírvonalbeli mutációt hordoznak, amely a *PTCH1* tumorszuppresszor gén egyik kópiáját érinti, azonban ez önmagában nem elégséges a daganat kialakulásához. Amennyiben a másik, normál allélt károsodás éri vagy az elvész, a tumorszuppresszor teljes kiesésével a sejt malignusan transzformálódhat (48). A *PTCH1* tumorszuppresszor mutációja a sporadikus BCC-k esetén már részletezett módon vezet a HH-jelpálya kóros aktivációjához és így tumorok kialakulásához. Hasonlóan a *PTCH1* lókuszhoz, a *PTCH2*, illetve a downstream jelátvitelben szerepet játszó *SUFU* gén mutációja is a klasszikus Gorlin-Goltz szindrómához hasonló klinikai képet okoz (49-51).

A *Rombo-szindróma* szintén egy AD betegség, mely BCC-k megjelenésére hajlamosít. A kórkép jellegzetessége

A Gorlin-Goltz szindróma kritériumrendszere

Major kritériumok

1. Több mint 2 vagy legalább 1 basalioma 20 éves kor előtt
2. Az állcsontokban odontogén keratocysták
3. Tenyéri vagy talpi szurkáltság (pitting)
4. Ektópiás kalcifikáció vagy a falx cerebri korai kalcifikációja (<20 év)
5. Bordaeltérések
6. Elsőfokú rokon érintettsége

Minor kritériumok

1. Macrocephalia
2. Kongenitális malformációk (szájpadhasadék, frontal bossing, szemeltérések)
3. Egyéb csontvázrendszeri eltérések (pl. Sprengel-deformitás, pectus eltérés, polydactylia, syndactylia, hypertelorismus)
4. Radiológiai eltérések (sella turcica, ill. csigolya eltérések)
5. Ovarialis vagy cardialis fibroma, medulloblastoma

1. táblázat

A Gorlin-Goltz szindróma kritériumrendszere.
A diagnózis felállításához 2 major kitérium, vagy 1 major és 2 minor kritérium teljesülése szükséges

az arcon megjelenő atrophoderma vermiculatum, telangiectasiák, akrális erythema és perifériás vasodilatatio cianózissal. Az érintett betegek bőrében solaris elastosishoz hasonló kép alakul ki, mely felveti a DNS-javításban, sejtciklus szabályozásában résztvevő gének szerepét (52).

A *Bazex-Dupre-Christol szindróma* egy X-hez kötött domináns (XD) örökletes betegség, klinikai jellegzetessége a follicularis atrophoderma, multiplex BCC-k és hypotrichosis triász. A betegek között igen fiatalon is kialakulhatnak BCC-k, melyek gyakran agresszívek (53).

A *xeroderma pigmentosumot* először *Kaposi Mór* írta le 1874-ben. A xeroderma pigmentosum egy autoszomális recesszíven öröklődő (AR) betegségcsoport, mely igen fiatal korban BCC-k és SCC-k megjelenésére predisponál. Gyakran egyéb extrakután tünetek színezik a klinikai képet, például neurológiai eltérések, kognitív károsodás, microcephalia, halláskárosodás vagy szemeltérések (54). A betegség hátterében a NER enzimjeinek genetikai defektusa áll, az érintett gének megfelelően több alcsoport különíthető el. Ezen betegeknél közel 1000-10000-szer gyakoribbak a bőr rosszindulatú hámeredetű daganatai a normál populációhoz képest (52, 55).

A *Ferguson-Smith szindróma* egy AD betegség, melyet számos keratoakantóma megjelenése jellemez. A betegség a *TGFBR1* gén funkcióvesztő mutációival függ össze (56).

A *Fanconi-anémia* egy multisztémás betegségcsoport, ismert XR, illetve AR öröklődő formája is (57). A DNS-

javításban szerepet játszó fehérjék érintettek, amely hatására károsodik a genom integritása, mely a csontvelői vérképzés zavarához, illetve fokozott tumorrizikóhoz vezet. Leukémák alakulnak ki leggyakrabban, és számos szolid tumor mellett az SCC is gyakori (52, 58).

Az *oculocutan albinizmus* a melanin pigment teljes vagy részleges hiányával jár a bőrben, hajban és a szemben. A körképben a melanin bioszintézisében szerepet játszó gének érintettek, melyek AR öröklésmentet mutatnak. Az albinizmusban szenvedő betegek körében a leggyakoribb bőrtumor az SCC (59).

Az *epidermolysis bullosa (EB)* a genodermatosisek egy csoportja, ahol közös klinikai jellemző a mechanikai traumára bekövetkező bullaképződés a bőrön és nyálkahártyákon. Ismert AD, illetve AR formája, az érintett gének a bőr strukturféhrjéit kódolják. A bőr SCC-je az EB összes típusában fontos morbiditási és mortalitási tényező, a carcinoma fiatalabb életkorban alakul ki, gyakran agresszív, a prognózis kedvezőtlenebb. (60).

Az *epidermodysplasia verruciformis (EV)* egy olyan AR betegség, amely bizonyos HPV-típusok iránti fokozott fogékonysággal jár. A EV-ban szenvedő betegekben azon HPV törzsek okoznak bőrelváltozásokat, amelyek az átlag populáció számára ártalmatlanok. A mutáció hatására feltételezhetően károsodik a HPV elleni celluláris immunválasz, azonban a folyamat részleteiben még nem tisztázott (61). A HPV-indukálta elváltozások talaján fokozott rizikóval alakulhat ki SCC, különösen a napnak kitett bőrterületeken (62). Az EV az első genodermatosisek, mely esetén kimutatták a virális infekció és a karcinogenezis közötti összefüggést, emiatt jelentős mérföldkövet jelentett a virális onkogenezis megértésében.

Megbeszélés

A bőr rosszindulatú hámeredetű daganatai közül a világos bőrű populációban a leggyakoribb a basalioma, élettartam-prevalenciája 20-30% (63). Bár mortalitása nem jelentős, ilyen jelentős számú eset közül relatíve gyakran előfordulnak nehezen kezelhető, a konvencionális terápiára rezisztens esetek. Egyes tumorok lokalizációjuk és kiterjedésük miatt jelentős esztétikai torzulást okozhatnak, mely gyakran a betegek szociális izolációjához vezet. Az ilyen előrehaladott esetekben a tumor gyakran inoperábilis vagy jelentős deformitást és funkcióvesztést okoz a sebészi kezelés. A hámeredetű tumorokra hajlamosító genetikai szindrómák ritkák, azonban ismeretük a korai diagnózis érdekében elengedhetetlen. A prevenció, a megfelelő fényvédelem mielőbbi megkezdése, illetve a kezeléssel kapcsolatban tapasztalattal rendelkező centrumokba irányítás jelentősen javíthatja a betegek életminőségét. Fontos előrelépést jelentett ezen tumorok patofiziológiájának megértése mind a terápia, mind a prevenció területén. A potenciálisan áttétet adó SCC-k zömét premalignus elváltozás kialakulása előzi meg, a szövődményes betegség elkerülése érdekében fontos a precancerosisek diagnózisa és mielőbbi kezelése. A molekuláris háttér feltérképezése lehetővé tette a célzott terápiás módszerek ki-

fejlesztését, amelyek segítségével a lokálisan előrehaladott, multiplex vagy metasztatizáló esetek is kezelhetőek. Számos szolid tumor esetén, így SCC-nél is azonosították az EGFR-t, illetve a hozzá kapcsolódó tirozin-kinázokat mint lehetséges terápiás célpontokat. Az EGFR-jelátvitel gátlása lehetséges antitestekkel (cetuximab, panitumumab), illetve kis molekulású tirozin-kináz inhibitorokkal (erlotinib, gefitinib), melyek ígéretesnek bizonyultak az előrehaladott SCC-k kezelésében. A legújabb irány az előrehaladott SCC célzott kezelésében a programmed death 1 (PD-1) gátlása (32, 64). A BCC-k kialakulásában kulcsszerepet játszó HH-jelpálya kóros aktivációjának jelentőségére az 1990-es évek végén derült fény. Ezt nem sokkal követték a ciklopaminnal, az első HH-inhibitorral folytatott kutatások. Közel 10 évvel ezelőtt fejlesztették ki az orálisan alkalmazható vismodegibet, mely az Smo-gátlásával vezet a BCC-k regressziójához. A biztonságos alkalmazás és jó terápiás hatású szert 2012-ben elfogadta az FDA (United States Food and Drug Administration), majd 2013-ban Európában is törzskönyvezésre került (65). A vismodegibbel elért sikerek óta sorra jelennek meg BCC-ben az újabb célzott terápiás szerek, mint a sonidegib és a legújabb saridegib. Az új célzott terápiák egyre sűrűbb megjelenése mutatja, hogy az alap kutatásban elért eredmények mindinkább hamarabb alkalmazhatóvá válnak a klinikumban.

IRODALOM

1. Leiter U., Keim U., Eigentler T. és mtsai.: Incidence, Mortality, and Trends of Nonmelanoma Skin Cancer in Germany. The Journal of investigative dermatology. (2017) 137(9), 1860-7.
2. Eisemann N., Waldmann A., Geller A. C., mtsai.: Non-melanoma skin cancer incidence and impact of skin cancer screening on incidence. The Journal of investigative dermatology. (2014) 134(1), 43-50.
3. Rogers H. W., Weinstock M. A., Feldman S. R. és mtsai.: Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer (Keratinocyte Carcinomas) in the U.S. Population, 2012. JAMA dermatology. (2015) 151(10), 1081-6.
4. Barton V., Armeson K., Hampras S. és mtsai.: Nonmelanoma skin cancer and risk of all-cause and cancer-related mortality: a systematic review. Archives of dermatological research. (2017) 309(4), 243-51.
5. Lear W., Dahlke E., Murray C. A.: Basal cell carcinoma: review of epidemiology, pathogenesis, and associated risk factors. Journal of cutaneous medicine and surgery. (2007) 11(1), 19-30.
6. Que S. K. T., Zwald F. O., Schmullis C. D.: Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. Journal of the American Academy of Dermatology. (2018) 78(2), 237-47.
7. Hartevelt M. M., Bavinck J. N., Kootte A. M. és mtsai.: Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. Transplantation. (1990) 49(3), 506-9.
8. Cortat B., Garcia C. C., Quinet A. és mtsai.: The relative roles of DNA damage induced by UVA irradiation in human cells. Photochemical & photobiological sciences : Official journal of the European Photochemistry Association and the European Society for Photobiology. (2013) 12(8), 1483-95.
9. D'Orazio J., Jarrett S., Amaro-Ortiz A. és mtsai.: UV Radiation and the Skin. International Journal of Molecular Sciences. (2013) 14(6), 12222-48.
10. Kim S.-i., Jin S.-G., Pfeifer G. P.: Formation of cyclobutane pyrimidine dimers at dipyrimidines containing 5-hydroxymethylcytosine. Photochemical & photobiological sciences : Official journal of the European Photochemistry Association and the European Society for Photobiology. (2013) 12(8), 1409-15.
11. Madan V., Hoban P., Strange R. C. és mtsai.: Genetics and risk factors for basal cell carcinoma. The British journal of dermatology. (2006) 154 Suppl 1, 5-7.
12. Pacifico A., Leone G.: Role of p53 and CDKN2A Inactivation in Human Squamous Cell Carcinomas. Journal of Biomedicine and Biotechnology. (2007) 2007, 43418.
13. Parrado C., Mascaraque M., Gilaberte Y. és mtsai.: Fernblock (Polypodium leucotomos Extract): Molecular Mechanisms and Pleiotropic Effects in Light-Related Skin Conditions, Photoaging and Skin Cancers, a Review. International Journal of Molecular Sciences. (2016) 17(7), 1026.
14. Karran P., Brem R.: Protein oxidation, UVA and human DNA repair. DNA Repair. (2016) 44, 178-85.
15. Premi S., Wallisch S., Mano C. M. és mtsai.: Chemiexcitation of Melanin Derivatives Induces DNA Photoproducts Long after UV Exposure. Science (New York, N.Y.). (2015) 347(6224), 842-7.
16. Rubin A. I., Chen E. H., Ratner D.: Basal-cell carcinoma. The New England journal of medicine. (2005) 353(21), 2262-9.
17. Rizzo A. M., Berselli P., Zava S. és mtsai.: Endogenous antioxidants and radical scavengers. Adv Exp Med Biol. (2010) 698, 52-67.
18. Nimse S. B., Pal D.: Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. Rsc Adv. (2015) 5(35), 27986-8006.
19. Gius D., Spitz D. R.: Redox signaling in cancer biology. Antioxidants & redox signaling. (2006) 8(7-8), 1249-52.
20. Behrend L., Henderson G., Zwacka R. M.: Reactive oxygen species in oncogenic transformation. Biochem Soc Trans. (2003) 31(Pt 6), 1441-4.
21. Storz P.: Reactive oxygen species in tumor progression. Front Biosci. (2005) 10, 1881-96.
22. Oberley L. W.: Mechanism of the tumor suppressive effect of Mn-SOD overexpression. Biomed Pharmacother. (2005) 59(4), 143-8.
23. Zhang Y., Smith B. J., Oberley L. W.: Enzymatic activity is necessary for the tumor-suppressive effects of MnSOD. Antioxidants & redox signaling. (2006) 8(7-8), 1283-93.
24. Sander C. S., Hamm F., Elsner P. és mtsai.: Oxidative stress in malignant melanoma and non-melanoma skin cancer. Br J Dermatol. (2003) 148(5), 913-22.
25. Sellheyer K.: Basal cell carcinoma: cell of origin, cancer stem cell hypothesis and stem cell markers. The British journal of dermatology. (2011) 164(4), 696-711.
26. Otsuka A., Levesque M. P., Dummer R. és mtsai.: Hedgehog signaling in basal cell carcinoma. Journal of dermatological science. (2015) 78(2), 95-100.
27. Athar M., Tang X., Lee J. L. és mtsai.: Hedgehog signalling in skin development and cancer. Experimental dermatology. (2006) 15(9), 667-77.
28. Sanchez-Danes A., Hannezo E., Larsimont J. C. és mtsai.: Defining the clonal dynamics leading to mouse skin tumour initiation. Nature. (2016) 536(7616), 298-303.
29. Peterson S. C., Eberl M., Vagnozzi A. N. és mtsai.: Basal cell carcinoma preferentially arises from stem cells within hair follicle and mechanosensory niches. Cell stem cell. (2015) 16(4), 400-12.
30. Athar M., Li C., Kim A. L. és mtsai.: Sonic hedgehog signaling in Basal cell nevus syndrome. Cancer Res. (2014) 74(18), 4967-75.
31. Celebi A. R., Kiratli H., Soylemezoglu F.: Evaluation of the 'Hedgehog' signaling pathways in squamous and basal cell carcinomas of the eyelids and conjunctiva. Oncol Lett. (2016) 12(1), 467-72.
32. Alter M., Satzger I., Mattern A. és mtsai.: Treatment of advanced cutaneous squamous cell carcinomas with epidermal growth factor receptor inhibitors. Dermatology (Basel, Switzerland). (2013) 227(4), 289-94.
33. Canueto J., Cardenoso E., Garcia J. L. és mtsai.: Epidermal growth factor receptor expression is associated with poor outcome in cutaneous squamous cell carcinoma. Br J Dermatol. (2017) 176(5), 1279-87.
34. Egashira S., Jinnin M., Ajino M. és mtsai.: Chronic sun exposure-related fusion oncogenes EGFR-PPARGC1A in cutaneous squamous cell carcinoma. Sci Rep-Uk. (2017) 7.
35. Dong G., Chen Z., Kato T. és mtsai.: The host environment pro-

- motes the constitutive activation of nuclear factor-kappaB and proinflammatory cytokine expression during metastatic tumor progression of murine squamous cell carcinoma. *Cancer Res.* (1999) *59(14)*, 3495-504.
36. Li Y. Y., Hanna G. J., Laga A. C. és mtsai.: Genomic analysis of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* (2015) *21(6)*, 1447-56.
 37. Cataisson C., Michalowski A. M., Shibuya K. és mtsai.: MET signaling in keratinocytes activates EGFR and initiates squamous carcinogenesis. *Sci Signal.* (2016) *9(433)*, ra62.
 38. Hameetman L., Commandeur S., Bavinck J. N. B. és mtsai.: Molecular profiling of cutaneous squamous cell carcinomas and actinic keratoses from organ transplant recipients. *BMC cancer.* (2013) *13*, 58-.
 39. Jonason A. S., Kunala S., Price G. J. és mtsai.: Frequent clones of p53-mutated keratinocytes in normal human skin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (1996) *93(24)*, 14025-9.
 40. Berg R. J., van Kranen H. J., Rebel H. G. és mtsai.: Early p53 alterations in mouse skin carcinogenesis by UVB radiation: immunohistochemical detection of mutant p53 protein in clusters of preneoplastic epidermal cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* (1996) *93(1)*, 274-8.
 41. Bolshakov S., Walker C. M., Strom S. S. és mtsai.: p53 mutations in human aggressive and nonaggressive basal and squamous cell carcinomas. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research.* (2003) *9(1)*, 228-34.
 42. Backvall H., Asplund A., Gustafsson A. és mtsai.: Genetic tumor archeology: microdissection and genetic heterogeneity in squamous and basal cell carcinoma. *Mutation research.* (2005) *571(1-2)*, 65-79.
 43. Fanning D. M., Flood H.: Erythroplasia of Queyrat. *Clinics and Practice.* (2012) *2(3)*, e63.
 44. Kutlubay Z., Engin B., Zara T. és mtsai.: Anogenital malignancies and premalignancies: facts and controversies. *Clinics in dermatology.* (2013) *31(4)*, 362-73.
 45. Ko C. J.: Keratoacanthoma: facts and controversies. *Clinics in dermatology.* (2010) *28(3)*, 254-61.
 46. Gleich T., Chiticariu E., Huber M. és mtsai.: Keratoacanthoma: a distinct entity? *Experimental dermatology.* (2016) *25(2)*, 85-91.
 47. Brash D. E., Ponten J.: Skin precancer. *Cancer surveys.* (1998) *32*, 69-113.
 48. Lo Muzio L.: Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome). *Orphanet journal of rare diseases.* (2008) *3*, 32.
 49. Pastorino L., Ghiorzo P., Nasti S. és mtsai.: Identification of a SUFU germline mutation in a family with Gorlin syndrome. *American journal of medical genetics. Part A.* (2009) *149a(7)*, 1539-43.
 50. Fujii K., Ohashi H., Suzuki M. és mtsai.: Frameshift mutation in the PTCH2 gene can cause nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Familial cancer.* (2013) *12(4)*, 611-4.
 51. Fan Z., Li J., Du J. és mtsai.: A missense mutation in PTCH2 underlies dominantly inherited NBCCS in a Chinese family. *Journal of medical genetics.* (2008) *45(5)*, 303-8.
 52. Nikolaou V., Stratigos A. J., Tsao H.: Hereditary Nonmelanoma Skin Cancer. *Seminars in cutaneous medicine and surgery.* (2012) *31(4)*, 204-10.
 53. AlSabbagh M. M., Baqi M. A.: Bazex-Dupre-Christol syndrome: review of clinical and molecular aspects. *International journal of dermatology.* (2018) *57(9)*, 1102-6.
 54. Black J. O.: Xeroderma Pigmentosum. *Head and Neck Pathology.* (2016) *10(2)*, 139-44.
 55. Bradford P. T., Goldstein A. M., Tamura D. és mtsai.: Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of DNA repair. *Journal of medical genetics.* (2011) *48(3)*, 168-76.
 56. Goudie D. R., D'Alessandro M., Merriman B. és mtsai.: Multiple self-healing squamous epithelioma is caused by a disease-specific spectrum of mutations in TGFBR1. *Nature genetics.* (2011) *43(4)*, 365-9.
 57. Kupfer G. M.: Fanconi anemia: a signal transduction and DNA repair pathway. *The Yale journal of biology and medicine.* (2013) *86(4)*, 491-7.
 58. Velleuer E., Dietrich R.: Fanconi anemia: young patients at high risk for squamous cell carcinoma. *Molecular and Cellular Pediatrics.* (2014) *1*, 9.
 59. Lekalakala P. T., Khammissa R. A. G., Kramer B és, mtsai.: Oculocutaneous Albinism and Squamous Cell Carcinoma of the Skin of the Head and Neck in Sub-Saharan Africa. *Journal of Skin Cancer.* (2015) *2015*, 167847.
 60. Montaudié H., Chiaverini C., Sbidian E. és mtsai.: Inherited epidermolysis bullosa and squamous cell carcinoma: a systematic review of 117 cases. *Orphanet journal of rare diseases.* (2016) *11*, 117.
 61. Burger B., Itin P. H.: Epidermodysplasia verruciformis. *Current problems in dermatology.* (2014) *45*, 123-31.
 62. Arnold A. W., Hofbauer G. F.: Human papillomavirus and squamous cell cancer of the skin—epidermodysplasia verruciformis-associated human papillomavirus revisited. *Current problems in dermatology.* (2012) *43*, 49-56.
 63. Lanoue J., Goldenberg G.: Basal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review of Existing and Emerging Nonsurgical Therapies. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology.* (2016) *9(5)*, 26-36.
 64. Uribe P., Gonzalez S.: Epidermal growth factor receptor (EGFR) and squamous cell carcinoma of the skin: molecular bases for EGFR-targeted therapy. *Pathology, research and practice.* (2011) *207(6)*, 337-42.
 65. Apalla Z., Papageorgiou C., Lallas A. és mtsai.: Spotlight on vismodegib in the treatment of basal cell carcinoma: an evidence-based review of its place in therapy. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology.* (2017) *10*, 171-7.

Érkezett: 2018. 09. 19.

Közlésre elfogadva: 2018. 09. 24.

**BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT
HIVATALOS LAPJA

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Iroda vezetője: Beja Katalin

Nyílt hozzáférés | Internet: www.derma.hu

E-mail: huderm.bor@med.semmelweis-univ.hu |

Tel.: 267-4685

**BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN
DERMATOLOGICAL SOCIETY

Adress of editorial board: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Leader of the office: Katalin Beja

Internet: www.derma.hu | Open access

E-mail: huderm.bor@med.semmelweis-univ.hu |

Phone: 267-4685