

BAZAL HÜCRELİ KANSER PATOGENEZİ PATHOGENESIS OF BASAL CELL CARCINOMA

Selda Pelin Kartal*, Dilek Bayramgürler**

* Doç. Dr., Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği

** Prof. Dr., Kocaeli Üniversitesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Yazışma Adresi: Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Ankara.

e-posta: pelin@dr.com

Çıkar çatışması: Bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

ABSTRACT

Basal cell carcinoma is the most common cancer of skin. Although it rarely metastasizes, basal cell carcinoma can cause significant morbidity as it makes local destruction. Exposure to sunlight is the most important risk factor. Significant progress has been made on behalf of lighting the pathogenesis of basal cell carcinoma in recent years. Most, if not all, cases of basal cell carcinoma demonstrate overactive Hedgehog signaling giving the way for the development of targeted therapies for advanced disease.

Key words: Basal cell carcinoma, pathogenesis

ÖZET

Bazal hücreli kanser (BHK) derinin en sık görülen kanseridir. Nadir metastaz yapmasına rağmen lokal destrüksiyon yapmasından dolayı önemli bir morbidite nedenidir. Güneş ışığına maruziyet en önemli risk faktörüdür. Son yıllarda BHK patogenezi aydınlatma adına önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Hemen hepsinde olmasa da birçok BHK olgusunda Hedgehog sinyalinin aktivasyonunda artış saptanmakta ve bu da ileri evre hastalıkta hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Bazal hücreli kanser, patogenez

GİRİŞ

Bazal hücreli kanser (BHK) pilosebase ünitenin pluri-potent hücrelerinden köken aldığı düşünülen ve farklı klinik tipleri olan bir deri tümörüdür. Tüm deri kanserlerinin %70'ini oluşturan BHK en sık görülen deri kanseri olması açısından önem arz eder.^{1,2} Yavaş klinik seyir izlemesine ve nadiren uzak metastaz yapmasına rağmen başlıca yüz bölgesinde yerleşip dokuda lokal invazyon ve destrüksiyona yol açabilmesi nedeniyle BHK önemli bir morbidite nedeni olarak karşımıza çıkabilmektedir.

BHK patogeneğinde aralıklı ultraviole (UV) maruziyeti, açık deri rengi gibi bilinen risk faktörlerinin yanı sıra son yıllarda bazı sinyal yollarının rolü olduğu ortaya konmuş ve bu konuda önemli gelişmeler kaydedilmiştir.

BHK RİSK FAKTÖRLERİ

1. Ekstresek faktörler

UV radyasyonu

BHK patogeneğinde bilinen en önemli ekstresek faktör UV radyasyonudur. BHK gelişiminde 280-315nm dalga boyunun (UVB) 315-400nm (UVA)'ye göre daha önemli rolü olduğu düşünülmektedir.

Yapılan araştırmalarda skuamöz hücreli kanser (SCC)'in aksine, BHK gelişiminde aralıklı ve yoğun UV maruziyetinin daha önemli olduğu gösterilmiştir. Dahası bu maruziyetin çocukluk döneminde (0-19 yaş) gelişmesinin de ek bir risk oluşturduğu bilinmektedir.³ Günlük hayatta mesleki ya da tatil amaçlı aralıklı ve yoğun UV maruziyeti söz konusu olabilmektedir. Sosyoekonomik düzeyi yüksek bireylerde BHK gelişme riski artmış bulunmuş ve bu durumun tatil imkânlarında artış ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.³

Diğer taraftan sadece aralıklı değil kümülatif UV maruziyetinin de BHK

gelişiminde risk faktörü olabileceği düşünülmektedir. Zira açık hava çalışanlarında SCC'nin yanı sıra BHK'nin de anlamlı oranda arttığı bildirilmektedir. Ayrıca BHK olgularında kronik güneş maruziyeti ile ilişkili solar keratoz, aktinik keilit gibi tablolara da sık rastlanmaktadır.⁴

Sonuçta, BHK'nin farklı klinik tiplerinin UV maruziyeti ile farklı ilişki gösterdiği; özellikle noduler BHK'nin diğer klinik tiplerin aksine aralıklı değil kümülatif UV maruziyeti ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.³

Diğer ekstresek faktörler

Lezyonların yaklaşık %20'sinin güneş görmeyen yerlerde ortaya çıkması BHK patogeneğinde UV dışında başka ekstresek faktörlerin de rol oynadığının bir göstergesidir. Bilinen diğer ekstresek faktörler; iyonize radyasyon, arsenik, X ışınları, katran, PUVA ve nitrojen mustarddır.^{3,4}

2. İntrensek faktörler

Deri rengi, yaş ve cinsiyet intrensek risk faktörleridir. BHK beyaz ırkta daha sık görülür ve Fitzpatrick deri tipi I,II'de risk artar. BHK erkeklerde ve ileri yaşta daha sık görülmektedir. Bunların dışında immunsupresyon durumunda BHK, SCC'den sonra ikinci sıklıkla görülen deri tümörüdür. Böbrek nakli yapılmış bireylerde BHK sıklığının arttığı gösterilmiştir.⁵ Ayrıca radyodermatit ve skatris bölgeleri üzerinde de BHK gelişebilmektedir.⁶

BHK risk faktörleri tablo 1'de özetlenmiştir.⁷

3. BHK ile ilişkili genodermatozlar

Diğer predispozan faktörlerin olmadığı durumlarda ve erken yaşta özellikle de çok sayıda görülen BHK varlığında olası bir genodermatoz birlikteliği akla

getirilmelidir. Bu hastalıklar tablo 2’de özetlenmiştir.⁷

Tablo 1. BHK risk faktörleri (7 no’lu kaynaktan modifiye edilmiştir)

Özellikle 0-19 yaş arası aralıklı ve yoğun UV radyasyon maruziyeti
Çocuklukta güneş yanığı hikayesi
Ekvatora yakın coğrafi bölgede yaşamak
Fitzpatrick deri tipi I ve II
İmmüsupresan ilaç kullanımı
Böbrek transplantasyonu
Arsenik
PUVA
Solaryum
Bazı genodermatozlar

Tablo 2. BHK ile ilişkili genodermatozlar

BHK ile belirgin birliktelik	BHK ile olası birliktelik	BHK ile kuşkulu birliktelik
Gorlin sendromu (BHNS)*	Bloom sendromu	Sturge-Weber sendromu
Bazex-Dupre-Christol sendromu	Werner sendromu	Klippel-Trenaunay sendromu
Rombo sendromu	Rothmund-Thomson sendromu	Wyburn-Mason sendromu
JFBHS**	Cowden sendromu	
Happle-Tinschert sendromu	Schöpf-Schutz-Passarge sendromu	
	Epidermoplaziya verrusiformis	
	Okülökutanöz albinizm	
	Hermansky-Pudlak sendromu	

*BHNS: Bazal hücreli nevus sendromu, **JFBHS: Jeneralize folliküler bazaloid hamartom sendromu

PATOGENEZ

“Tilki birçok yol bilir, kirpi (hedgehog) BHK yapmanın yolunu bilir”¹

BHK birçok hastada sporadik olarak gelişirken bazal hücreli nevüs sendromu (BHNS) gibi bazı nadir kalıtsal hastalıklarda BHK gelişimi için belirgin bir yatkınlık olduğu görülmektedir. Yapılan çalışmalarda bu hastalarda Kromozom 9q’da patched 1 (PTCH1) geninin mutasyonu tespit edilmiştir. PTCH geni Hedgehog (Hh) sinyaline aracılık eden bir reseptörü kodlamaktadır. Hh ailesi birçok hücre içi sinyal proteini içerir ve ilk defa *Drosophila melanogaster*’de (meyve sineği) tanımlanmıştır. Meyve sineğindeki Hh mutasyonu sonucu embriyo dikensi bir görünüme, yani kıvrılmış bir kirpiye benzediği için hedgehog adını almıştır.⁸ PTCH1/Hh hücre içi sinyal yolağı; hücre büyümesi, regülasyonu ve diferansiyasyonu için gereklidir ve bu sinyal yolağındaki

inhibisyon kaybı BHK oluşumu ile ilişkili bulunmuştur. Daha sonra PTCH mutasyonu yalnızca BHNS’de değil sporadik BHK olgularında da tespit edilmiştir.⁹ PTCH hücre membranının Hh reseptör kompleksinin ligand-bağlayan komponentidir. Hh geninin ilk tanımlandığı meyve sineklerindeki aksine omurgalılarda üç farklı homolog tipi görülür: Sonic Hh, indian Hh, desert Hh. Farklı hayvanlarda bu tiplerin farklı ekspresyon paternleri vardır. Omurgalılarda Hh proteininin sonic-tip geni (SHh) iki terminal içerir. Bunlardan C-terminal peptid hücreden diffüze olur, N-terminal ise hücre yüzeyi ile ilişkilidir. PTCH bir membran reseptörüdür ve tümör supresör protein olarak etki eder. SHh’nin PTCH’a bağlanması büyümenin düzenlenmesini sağlar. Ayrıca insan Hh yolağında iki adet PTCH (PTCH1, PTCH2) geni vardır. Hh sinyalinin etkilerine GLI gen ailesi

tarafından kodlanan proteinler aracılık eder. GLi gen ailesi insanlarda 3 tanedir: GLi1, GLi2, GLi3. Bu reseptör kompleksinin bir başka protein elemanı da smoothed (SMO)'dur ki bu da bir transmembran proteinidir ve PTCH ile inhibe olur. Böylece hem PTCH hem de SMO Hh sinyallerine oluşturulan hücreyel yanıtları düzenler. PTCH proteini, Hh üzerine negatif düzenleyici etkidir ve dinlenme halinde PTCH SMO'yu baskılar. PTCH ve SMO proteinlerini etkileyen onkojenik mutasyonlar Hh yolağının aktivasyonuna, bu durum da epidermal hiperplazi ve bazal keratinosit proliferasyonuna neden olur.⁹ Bu baskılama PTCH-Hh bağlanması ile ortadan kalkar. BHK karsinogeninde daha çok PTCH-1 mutasyonu rol oynar, PTCH-2 BHK patogeneğinde ancak PTCH-1 mutasyonu ile birlikte rol oynar. BHK'de PTCH mutasyonu yanı sıra SMO mutasyonu da görülebilmektedir ve SMO inhibitörü ilaçlar olan Vismodegib ve Sonidegib lokal ilerlemiş, opere edilemeyen BHK olgularının tedavisinde sırasıyla 2012 ve 2015 yıllarında onay almıştır.¹⁰

Sinyal yolağının aktivasyonu, Hh ligandının PTCH1'e bağlanması ile başlar ve bu bağlanma sonucu da SMO inhibisyonu ortadan kalkar. Daha sonra sinyal farklı proteinlerle iletilerek GLi ailesinin (Gli1, Gli2, Gli3) aktivasyonu sağlanır. Omurgalılarda Hh sinyalinin, bir hücre organeli olan primer cilium'a bağlı olduğu ve PTCH'nin da bu primer ciliumun tabanında bulunduğu, SMO'yu primer ciliuma girişini engelleyerek baskıladığı gösterilmiştir.¹¹ Hh ligandı PTCH ile bağlandığında ise Hh yolağı aktive olur ve SMO inaktivasyonu sona erer. SMO ciliumun hücre içi endozomuna doğru geç eder. SMO cilium içinde aktive olur ve GLi proteinlerinin reseptörden (GLiR) aktive forma (GLiA) geçişini sağlar. Bunlar da nükleus içine geçerek hedef genlerin transkripsiyonunu sağlarlar. Bağlı

Hh/PTCH kompleksi hücre yüzeyinden içeri alınarak destabilize ya da degrade edilir. Omurgalılarda birçok hücrede primer cilium bulunur ve Hh cevabı ile korelasyon gösterir. Fused supresörü (Sufu) GLi'e bağlanarak bu yolağın negatif düzenleyicisi rolünü üstlenir ve Hh hedef genlerin aktivasyonunu önler. Bu durumun ciliumdan bağımsız geliştiği gösterilmiştir. Yolağın tekrar aktivasyonu durumunda bu inhibisyon da ortadan kalkar.^{8,12-14}

Özet olarak PTCH tümör supresör genler gibi, SMO da proto-onkogen gibi hizmet etmekte PTCH'deki inaktivasyon ya da SMO'daki aktivasyon BHK patogeneğinde rol oynamaktadır.

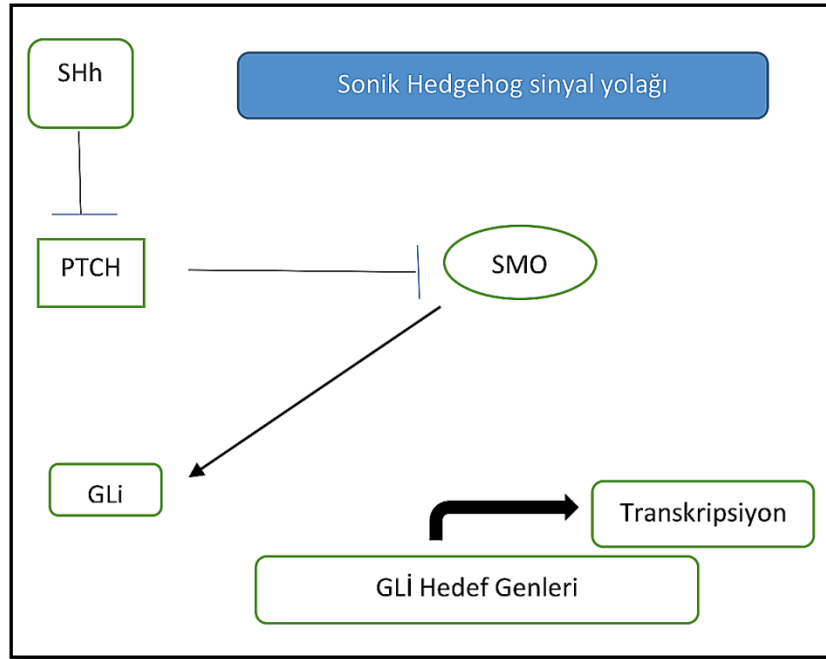
Erişkinlerde Hh sinyal yolağının aktivasyonu azalmıştır. Sadece hematopoietik, nöral sistem gibi kök hücre proliferasyonun olduğu bazı durumlarda bu yolağı aktive olarak önem arz eder ve Hh sinyalinin aktive edici mutasyonları BHK ve medullablastoma gibi belli kanserlerin başlamasına neden olabilir.⁸ Şekil 1'de Hh yolağı basitçe şematize edilmiştir.

BHNS (Gorlin sendromu) ve Hh yolağı

BHNS otozomal dominant kalıtım gösteren bir hastalıktır. Erken yaşta birden fazla sayıda BHK görülmesinin yanı sıra tabloya çene kistleri, palmo-plantar çukurlanmalar, medullablastoma, ovaryen fibromlar, rabdomyosarkom, meningiom ve kardiyak fibrom da eşlik edebilir. Ek olarak karakteristik bir yüz görüntüsü, falks serebri kalsifikasyonu ve spina bifida gibi kemik anomalileri de siktir. BHNS'da insan 9. Kromozomunda (9q22) PTCH1 gen mutasyonu tespit edilmiştir. PTCH1 fonksiyon bozukluğu nedeniyle SMO suprese edilemez ve Hh yolu aktive olur. Drosophila'daki Hh sinyal inhibitörü ile PTCH1 sekanslarının homolog olduğu ve tümör supresör gen olarak fonksiyon gördüğü gösterilmiştir. PTCH1 inaktive

edici mutasyonun kalıtımı sonucu Hh sinyal yolağında upregulasyon olur ve bu durum

multiple BHK ile giden BHNS gelişimine yol açar.



Şekil 1. Hh yolağı İstirahat halinde PTCH SMO'yu baskılar. Hh sinyal yolu, Shh-PTCH bağlanması ile başlar. SHh-PTCH bağlandığında, PTCH'in SMO inhibisyonu ortadan kalkar, SMO'da GLi proteinlerini aktive eder. GLi proteinleri aktive olunca hedef genlerde transkripsiyon yapar.¹⁴

Sporadik BHK olgularında yaklaşık %90 oranında PTCH1 mutasyonu ve %10 oranında da SMO aktive edici mutasyon saptanmıştır.¹ PTCH'in inaktif edici mutasyonu, dolayısı ile de Hh sinyal yolağının aktivasyonu BHNS dışında medullablastomada da yaklaşık %30 hastada tespit edilmiştir. Medullablastom, serebellumdan köken alan malign bir tümördür ve embriyonik gelişim sırasında serebellar maturasyonun Hh yolağı ile regüle edildiği düşünülmektedir. Ayrıca BHNS'lu hastaların %5'inde de medullablastom görülmektedir.⁸

Diğer genetik değişiklikler

Tümör supresör gen p53 nokta mutasyonu BHK hastalarının yaklaşık %50'sinde

görülür. PTCH'den sonra, görülen en sık 2. mutasyondur.¹⁴ Daha az oranda CDKN2A mutasyonu, ras mutasyonları (H-ras, K-ras ve N-ras) da BHK hastalarında görülebilmektedir.¹⁴

SONUÇ

En sık görülen deri kanseri olan BHK patogenezini aydınlatma adına son yıllarda oldukça ilerleme kaydedilmiş, hastalıkta UV gibi iyi bilinen risk faktörleri yanı sıra Hh sinyal yolağının rolü ortaya konmuştur. Yalnızca genetik geçişli BHK'de değil, sporadik BHK vakalarının çoğunda da görülen PTCH mutasyonunun tespiti ve Hh sinyal yolağı ve artmış SMO aktivasyonu üzerine çalışmalar tedavi açısından da yenilikler getirmiştir.

KAYNAKLAR

1. Epstein EH. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 743-54.
2. Mancuso M, Pazzaglia S, Tanori M, et al. Basal cell carcinoma and its development: Insights from radiation-induced tumors in Ptch1-deficient mice. *Cancer Res* 2004; 64: 934-41.
3. Gunes AT, Akarsu S. Bazoselüler karsinom. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2013; 6: 1-10.
4. Bauer A, Diepgen TL, Schmitt J. Is occupational solar ultraviolet irradiation a relevant risk factor for basal cell carcinoma? A systematic review and meta-analysis of the epidemiological literature. *Br J Dermatol* 2011; 165: 612-25.
5. Quamous Wisgerhof HC, Edelbroek JR, de Filter JW, et al. Subsequent squamous- and basal-cell carcinomas in kidney-transplant recipients after the first skin cancer: cumulative incidence and risk factors. *Transplantation* 2010; 89: 1231-8.
6. Marghoob AA. Skin cancers and their etiologies. *Semin Cutan Med surg* 2011; 30: 1-5.
7. Sehgal VN, Chatterjee K, Pandhi D. Basal cell carcinoma: Pathophysiology. *Skinmed* 2014; 12: 176-81.
8. Caro I, Low JA. The role of the hedgehog signaling pathway in the development of basal cell carcinoma and opportunities for treatment. *Cancer Res* 2010; 16: 3335-9.
9. Athar M, Tang X, Lee JL, Kopelovich L, Kim AL. Hedgehog signalling in skin development and cancer. *Exp Dermatol* 2006; 15: 667-77.
10. Lee Y, Miller HL, Russell HR, et al. Patched 2 modulates tumorigenesis in patched 1 heterozygous mice. *Cancer Res* 2006; 66: 6964-71.
11. Teglund S, Toftgard R. Hedgehog beyond medulloblastoma and basal cell carcinoma. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1805: 181-208.
12. Fecher LA, Sharfman WH. Advanced basal cell carcinoma, the hedgehog pathway, and treatment options—role of smoothed inhibitors. *Biologics Targets Therapy* 2015; 9: 129-40.
13. Metcalfe C, de Sauvage FJ. Hedgehog fights back: mechanisms of acquired resistance against smoothed antagonists. *Cancer Res* 2011; 71: 5057-61.
14. Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biology Medicine* 2015; 88: 167.