کارسینوم سلول بازال: از مولکول تا درمان

فاطمه وندرجب‌پور[1]
دکتر رضا رئوفیان[1]
دکتر فاطمه غلامعلی[2]
دکتر پدرام نورمحمدپور[2]
دکتر مرتضی هاشم‌زاده‌چالشتوری[3]
دکتر مینا تبریزی[1]

۱. گروه ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۲. گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۳. مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی چهارمحال و بختیاری، شهرکرد، ایران.

نویسنده‌ی مسئول:
دکتر مینا تبریزی

گروه ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
پست الکترونیک:
tabrizi@tums.ac.ir

تعارض منافع: اعلام نشده است.

کارسینوم سلول بازال اولین و شایع‌ترین سرطان در ایران و جهان است و در آینده، شیوعی برابر با کل سرطان‌های دیگر خواهد داشت. مسیر سیگنالینگ Hedgehog (Hh) در بیماری‌زایی این سرطان نقش به‌سزایی دارد. به‌طوری که جهش در ژن PTCH و Smo عامل حدود ۷۵٪ تا ۹۵٪ از کل موارد کارسینوم سلول بازال اسپورادیک و اغلب کارسینوم سلول‌های بازال ارثی را دربرمی‌گیرند. امروزه، گزینه‌های درمانی متعددی برای درمان این نوع سرطان موجود است که از بین درمان‌های موجود، روش جراحیMohs و روش جراحی و برداشتن ضایعه با حاشیه‌ی آن بهترین و مؤثرترین روش درمان برای این بیماری می‌باشند. با توجه به پیشرفت‌های علمی حاضر و شناسایی مسیرهای مولکولی درگیر در این سرطان، درمان‌های دارویی مهارکننده‌ی مسیر Hh بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند. از این بین، داروی Vismodegib در سال ۲۰۱۲ توسط سازمان غذا و داروی آمریکا به‌عنوان دارویی جهت درمان کارسینوم سلول بازال متاستاتیک به ثبت رسیده است. بدین‌ترتیب شاید بتوان از این سری داروها به‌طور هدف‌مند، به‌عنوان درمان‌های امیدبخش برای سرطان در آینده استفاده کرد.

کلیدواژه‌ها: کارسینوم سلول بازال، مسیر سیگنالینگ، Patched Receptor، Gli1، Smo، جراحی Mohs، Vismodegib.

دریافت مقاله: ۱۳۹۲/۰۸/۳۰ پذیرش مقاله: ۱۳۹۲/۱۰/۰۱
پوست و زیبایی؛ زمستان ۱۳۹۲، دوره‌ی ۴ (۴): ۲۴۲-۲۲۶

مقدمه

سرطان پوست یکی از شایع‌ترین انواع سرطان‌ها در اکثر کشورها است که به دو گروه اصلی تقسیم‌بندی می‌شود: ملانومایی (Melanomatous) و غیرملانومایی (Non-melanomatous)[1]. گروه ملانومایی که ملانوما را دربرمی‌گیرد و احتمال متاستازدادن آن بیشتر از دیگر سرطان‌های پوستی می‌باشد، در مقایسه سرطان بسیار نادری است. گروه غیرملانومایی شامل کارسینوم سلول بازال و کارسینوم سلول سنگ‌فرشی می‌باشد. در بین سرطان‌های پوستی، کارسینوم سلول بازال شایع‌ترین سرطان پوست در میان سفیدپوستان با میانگین خطر ۳۰٪ است[2].

کارسینوم سلول بازال برای اولین‌بار توسط Jacob در سال ۱۸۲۷ توضیح داده شد و اسم آن‌را ulcus rodens نامید. البته اسم امروزی این بیماری در سال ۱۹۰۳ توسط Krompeehr پیشنهاد شد و در مورد منشأ آن بحث‌های متفاوتی وجود دارد[3]. با وجود شباهت‌هایی که کارسینوم سلول بازال به لایه‌ی بازال در اپی‌درم دارد، شواهد گویای این است که از سلول‌های پرتوان (pluripotent) موجود در فولیکول‌های اپی‌درم مشتق شده‌اند و عده‌ای نیز از سلول‌های بنیادی موجود در ساقه‌ی مو منشأ گرفته‌اند[3].

در کل، کارسینوم سلول بازال در خارجی‌ترین

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-19]

لایه‌ی پوستی (اپی‌درم) شروع می‌شود و با رشد آهسته و اثر تهاجمی به بافت‌های مجاور خود در ناحیه‌ی اپی‌درم پوست با درصد متاستازدادن کمتر از ۰/۱٪ می‌باشد. اگرچه شیوع متاستاز در این بیماری خیلی کم است ولی در مقابل، عود بیماری خیلی زیاد می‌باشد. به‌طوری که ۴۰٪ تا ۵۰٪ بیماران با کارسینوم سلول بازال اولیه در طی ۵ سال، حداقل به یک تا چند کارسینوم سلول بازال دیگر نیز دچار می‌شوند[۴]. بدین‌ترتیب هزینه‌ی درمانی زیادی را به فرد و جامعه تحمیل می‌کند. مرگ در اثر تهاجم به بافت‌های نزدیک و تخریب آن ایجاد می‌شود. این تهاجم به‌ویژه در ناحیه‌ی سر، صورت و گردن روی می‌دهد[۵]. سرطان‌های پوستی غیرملانومایی حاصل از یک‌سری عوامل محیطی، ژنتیکی و فنوتیپی می‌باشند که به‌تفصیل توضیح داده خواهد شد[۶].

اپیدمیولوژی

بر طبق آمار انجمن سرطان آمریکا، سرطان‌های پوستی از شایع‌ترین سرطان‌ها هستند، زیرا نیمی از سرطان‌ها را در آمریکا شامل می‌شود که در دهه‌های اخیر در حال افزایش بوده است[۳و۷]. در میان سرطان‌های پوستی غیرملانومایی، کارسینوم سلول بازال حدود ۸۰٪ موارد را دربرمی‌گیرد. تعیین میزان دقیق کارسینوم سلول بازال مشکل است، زیرا سرطان‌های پوستی غیرملانومایی معمولاً در آمارهای ثبت سرطان، ذکر نمی‌شوند[۷]. این کار هنگامی سخت‌تر می‌شود که درصد شیوع این بیماری براساس مناطق جغرافیایی مورد بررسی قرار گیرد. در این بین استرالیا بیشترین میزان شیوع کارسینوم سلول بازال را در دنیا دارا است. در مورد درصد شیوع براساس جنسیت طی تحقیقی در ایالات متحده آمریکا، معلوم شده است که از هر صدهزار مرد سفید پوست ۷۰۴ نفر و از هر صدهزار زن سفیدپوست ۲۱۲ نفر به این بیماری مبتلا هستند[۷]. شیوع این بیماری هر سال به میزان ۱۰٪ در جهان در حال افزایش است و مبیّن این نکته می‌باشد که شیوع کارسینوم سلول بازال به‌زودی برابر شیوع کل سرطان‌های دیگر خواهد شد[۸]. طبق آمار گزارش کشوری ثبت موارد سرطانی سال ۱۳۸۶، در ایران، سرطان‌های پوست با ۹۱۲۲ مورد، اولین وشایع‌ترین سرطان با حدود ۱۵٪ می‌باشد و در بین کل سرطان‌های پوستی، کارسینوم سلول بازال با شیوع ۷۳/۵٪ در زنان و ۶۵/۴٪ در مردان شایع‌ترین است[۹]. در ایران طی مطالعه‌ی اپیدمیولوژیکی که انجام شده است عامل خطرساز اصلی ابتلا به کارسینوم سلول بازال، رادیوتراپی و در معرض مستقیم تابش نور خورشید قرارگرفتن می‌باشد. هم‌چنین میانگین سنی بیماران در مردان و زنان تقریباً یکسان بوده است[۱۰]. مطالعه‌ای که اخیراً در کرمانشاه انجام شده است، تأییدکننده‌ی یافته‌های ذکرشده می‌باشد، به‌طوری که در این مطالعه بیان‌شده است، کارسینوم سلول بازال شایع‌تر از سرطان سلول سنگ‌فرشی در این شهر می‌باشد و هم‌چنین اشعه‌ی یونیزان علت اصلی سرطان‌های پوستی غیرملانومایی می‌باشد[۱۱].

عوامل خطرساز

یکی از عوامل خطرساز بسیارمهم در ایجاد این نوع سرطان، مجاورت با نور فرابنفش می‌باشد. اغلب کارسینوم سلول‌های بازال ایجادشده در مناطقی از پوست که در معرض تابش مستقیم نور خورشید هستند، دیده می‌شود. به عبارت دیگر، قرارگرفتن در معرض مستقیم نور خورشید به‌طور مداوم در دوران کودکی بیشترین ارتباط را با بروز کارسینوم سلول بازال نشان داده است[۱۲و۱۳]. درحالی که سایر سرطان‌های پوستی غیرملانومایی مانند سرطان سلول سنگ‌فرشی را با تابش خفیف نور فرابنفش مرتبط دانسته‌اند[۱۴]. باور بر این است که ۱۰ تا ۱۵ سال پس از آسیب در اثر نور مستقیم خورشید، کارسینوم سلول بازال ایجاد می‌شود[۱۲]. گفتنی است که نور فرابنفش B

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-19]

مستقیماً با ایجاد جهش در DNA از طریق ایجاد پیوند کووالان بین پیریمیدین‌های کنار هم و نور فرابنفش A با تشکیل رادیکال‌های آزاد مسبب ایجاد سرطان هستند[۱۵].

از عوامل دیگر می‌توان به عامل فنوتیپی اشاره کرد. این عامل شامل رنگ پوست روشن، موی طلایی یا قرمز و رنگ چشم روشن هستند که براساس تأثیرات‌شان برروی پاسخ به تابش نور فرابنفش، عوامل خطرساز مستقلی محسوب می‌شوند[۷]. امروزه مشخص شده است که استفاده از لامپ‌های برنزه‌کننده‌ی پوست، خطر ابتلا به سرطان سلول سنگ‌فرشی را ۲/۵ برابر و خطر ابتلا به کارسینوم سلول بازال را ۱/۵ برابر افزایش می‌دهند[۶]. افرادی که سیستم ایمنی سرکوب‌شده دارند، به‌طور مثال افرادی که تحت عمل پیوند قرار گرفته‌اند نیز در معرض خطر ابتلا به این بیماری می‌باشند[۲و۳]. طی تحقیقی در استرالیا معلوم شد که افرادی که پیوند قلب شده‌اند در مقایسه با افراد عادی ۲۱ برابر بیشتر در معرض ابتلا هستند و همین بیماران در مقایسه‌ی بیماران پیوند قلب‌شده در آمریکا با افراد عادی ۱۲۳ برابر افزایش ابتلا نشان داده‌اند[۷]. طی مطالعه‌ی دیگری مشخص گردید افرادی که پیوند کلیه شده‌اند ۱۰ برابر بیشتر از افراد عادی در معرض ابتلا به کارسینوم سلول بازال قرار دارند. ازجمله عوامل دیگر دخیل در این بیماری می‌توان به اشعه‌های یونیزان و مواد دارای آرسنیک اشاره کرد.

تظاهرات بالینی و بافت‌شناسی

برای تقسیم‌بندی کارسینوم سلول بازال به زیرگروه‌هایش، طبقه‌بندی‌های متفاوتی وجود دارد. در یک مدل آن‌را در ۳ زیرگروه اصلی طبقه‌بندی کرده‌اند که شامل ۱) نوع ندولار (nodular) که فرم کلاسیک و شایع است، ۲) نوع سطحی (superficial) و ۳) نوع morpheaform، sclerosing، fibrosing یا infiltrative که همه‌ی نام‌های ذکرشده برای این زیرگروه می‌باشد[۷].

در مدل دیگری کارسینوم سلول بازال را به ۵ زیرگروه تقسیم‌بندی کرده‌اند: ۱) nodular-ulcerative، ۲) pigmented، ۳) superficial، ۴) fibrosing یا sclerodermiform و ۵) fibroepithelioma

نوع Nodular-ulcerative فرم شایع می‌باشد که معمولاً در ناحیه‌ی سر و گردن دیده می‌شود و ممکن است به بافت‌های زیرین خود تهاجم کند. فرم pigmented از لحاظ ریخت‌شناسی شبیه فرم nodular-ulcerative است، اگرچه تغییرات نوع سطحی همراه با sclerodermiform نیز ممکن است دیده شود. در زیرگروه pigmented به‌دلیل تفاوتی که با بافت‌های اطراف دارد، احتمال کمتری وجود دارد که سلول‌های توموری در حاشیه‌ی جراحی باقی بماند. نوع sclerodermiform پیش‌آگهی بدی دارد و با احتمال زیادی عود کرده و نفوذ بیشتری دارد و ناحیه‌ی صورت را درگیر می‌کند. به‌دلیل داشتن علائم مشابه و تظاهرات بالینی هم‌سان با سایر زیرگروه‌ها، ممکن است تأخیر در تشخیص رخ دهد و احتمال مرگ در طی عمل جراحی وجود دارد. نوع سطحی، اساساً در گردن و شانه‌ها و به‌صورت چندکانونی دیده می‌شود. نوع پنجم fibroepithelioma نادرترین نوع می‌باشد و اغلب در ناحیه‌ی خاجی ـ کمری و شرم‌گاهی ایجاد می‌شود (شکل ۱)[۳].

نوع دیگر کارسینوم سلول بازال متاتیپیکال یا بازواسکوآموس می‌باشد که ویژگی‌های کارسینوم سلول بازال و سرطان سلول سنگ‌فرشی را به‌طور توأم دارا است. اگرچه از لحاظ ریخت‌شناسی شبیه کارسینوم سلول بازال است ولی ازطرفی مانند سرطان سلول سنگ‌فرشی بسیار تهاجمی بوده و احتمال متاستاز آن نیز زیاد است (بیش از ۷/۴٪). در مورد این‌که این نوع کارسینوم سلول بازال را به‌عنوان یک زیرگروه مجزا در نظر بگیرند، اختلاف نظر وجود دارد[۳].

در مجموع سه زیرگروه sclerodermiform،

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-19]

الف ب ج

شکل ۱: انواع کارسینوم سلول بازال؛ الف) ندولار ب) سطحی ج) pigmented[۷]

infiltrative و micronodular رشد نفوذی و تظاهرات بالینی با تهاجم بالا و خطر عود بیشتری در مقایسه با دیگر زیرگروه‌ها دارند. زیرگروه‌های macronodular، سطحی و pigmented همراه با تظاهرات بالینی با تهاجم کم محسوب می‌شوند[۳].

کارسینوم سلول‌های بازال با خصوصیات چندکانونی، چنان‌چه حاشیه‌ی برداشته‌شده کوچک باشد، گرایش به عود دارند. با وجود همه‌ی این تقسیم‌بندی‌ها در اکثر موارد یک تومور کارسینوم سلول بازال چندین ویژگی بافت‌شناسی را توأمان دارا است که در این بین یکی از ویژگی‌ها را به‌صورت غالب نشان می‌دهد[۴و۵]. در سال ۲۰۱۲ به‌منظور تقسیم‌بندی جهت تشخیص‌های بالینی و استفاده‌ی پزشکان و پاتولوژیست‌ها، گروه پاتولوژی کالج سلطنتی با همراهی گروه‌های متخصص و معتبر دیگر، معیارهایی را برای تشخیص و پیش‌آگهی انواع کارسینوم سلول بازال تهیه کردند که در جداول ۱ و ۲ خلاصه شده است[۱۷].

محل اولیه‌ی تومور کارسینوم سلول بازال

همان‌طور که پیش از این اشاره شد، کارسینوم سلول بازال غالباً در ناحیه‌های پوستی در معرض تابش نور خورشید ایجاد می‌شود که در ۸۰٪ موارد در ناحیه‌ی صورت و گردن قراردارد. از این میزان ۳۰٪ در ناحیه‌ی بینی است. در ۱۵٪ الی ۴۳٪ موارد ناحیه‌ی گردن درگیر می‌شود. ۲۰٪ موارد بروز کارسینوم سلول بازال در ناحیه‌های پوستی که کمتر در معرض تابش نور خورشید می‌باشند، دیده می‌شود. نئوپلاسم‌های ناحیه‌ی حفاظت‌شده در مقابل نور و یا در نواحی چین‌دار، خطرناک‌تر می‌باشند زیرا دیر تشخیص داده شده و ممکن است باعث پیش‌آگهی بد، مرگ‌ومیر حین عمل جراحی و متاستاز شوند[۳].

عود و متاستاز در کارسینوم سلول بازال

عوامل خطرسازی که باعث افزایش احتمال گسترش تومور می‌شوند، عبارتند از: ۱) قطر بیش از ۲ سانتی‌متر، ۲) قرارگرفتن در قسمت مرکزی صورت یا گوش ۳) زمان طولانی بعد از تشکیل تومور ۴) جراحی‌های ناکامل با برش ناکافی تومور ۵) رشد تهاجمی در بررسی بافت‌شناسی و ۶) درگیری perineural یا perivascular[۱۸].

اندازه‌ی بزرگ تومور و حاشیه‌های نامشخص سبب باقی‌ماندن سلول‌های سرطانی در حاشیه‌های محل برداشت تومور طی جراحی می‌شود و بدین‌ترتیب احتمال عود بالا می‌رود[۸و۱۹]. این در حالی است که در تومورهایی که حاشیه‌های مشخص و محدودی دارند احتمال عود به‌دلیل برش دقیق و کامل تومور کمتر

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-19]

جدول ۱: تقسیم‌بندی براساس خصوصیات تومور[۱۷]

T	تومور اولیه
TX	تومور اولیه قابل‌ارزیابی نیست.
T0	تومور اولیه مشاهده نشد.
Tis	کارسینوما در محل (in situ)
T1	بزرگ‌ترین قطر تومور ۲۰ میلی‌متر یا کمتر باشد.
T2	بزرگ‌ترین قطر تومور از ۲۰ میلی‌متر بیشتر باشد.
T3	تومور به استخوان‌های صورت، فک پائین و حدقه یا استخوان گیجگاه تهاجم کرده باشد.
T4	تومور به سایر استخوان‌ها یا قاعده‌ی جمجمه تهاجم کرده باشد.
N	**غدد لنفی مجاور**
NX	غدد لنفی مجاور قابل‌ارزیابی نباشند.
N0	غدد لنفی مجاور متاستازی نباشند.
N1	متاستاز موجود در تک گره‌های لنفی همان طرف در بزرگ‌ترین بعد خود، ۳۰ میلی‌متر و یا کمتر باشد.
N2	متاستاز موجود در گره لنفی منفرد همان طرف در بزرگ‌ترین بعد خود، بیشتر از ۳۰ و کمتر از ۶۰ میلی‌متر باشد یا در چندین غده در همان محل و یا دوجانبه و یا در طرف مقابل، گره‌های لنفاوی که در بزرگ‌ترین بعد خود، بیشتر از ۶۰ میلی متر نباشند.
N2a	متاستاز موجود در گره لنفی منفرد همان طرف در بزرگ‌ترین بعد خود، بیشتر از ۳۰ و کمتر از ۶۰ میلی‌متر باشد.
N2b	در چندین غده‌ی لنفی در همان محل که در بزرگ‌ترین بعد خود، بیشتر از۶۰ میلی‌متر نباشند.
N2c	در گره‌های لنفی دوطرفه و یا در طرف مقابل که در بزرگ‌ترین بعد خود، بیشتر از ۶۰ میلی‌متر نباشند.
N3	متاستاز موجود در یک گره لنفی در بزرگ‌ترین بعد خود بیشتر از ۶۰ میلی‌متر باشد.
M	**متاستاز دور**
M0	متاستاز دور وجود نداشته باشد.
M1	متاستاز دور وجود نداشته باشد.

می‌باشد[۱۸]. همان‌طور که قبلاً اشاره شد متاستاز در این بیماری نادر است و احتمال آن در حدود ۰/۰۰۲۸٪ تا ۰/۵۵٪ است[۷].

جدول ۲: سطح آناتومیکی و گروه‌ها ازنظر پیش‌آگهی[۶]

سطح‌های آناتومیکی و گروه‌های پیش‌آگهی‌دهنده			
Stage	T	N	M
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stage IV	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	Any T	N3	M0
	T4	Any N	M0
	Any T	Any N	M1

عوامل خطرسازی متاستاز مشابه عوامل خطرساز عود می‌باشند. متاستاز معمولاً از تومور اولیه‌ی موجود در صورت و گوش ایجاد می‌شود. مدت زمان لازم برای متاستاز در حدود ۹ سال می‌باشد. متاستاز کارسینوم سلول بازال اغلب به غدد لنفاوی مجاور تومور و بعد از آن‌جا به بافت استخوانی، شش و کبد صورت می‌گیرد. پیش‌آگهی در حالت متاستاز بسیار بد و ضعیف است، به‌طوری که میانگین بقا (survival) بیمار از ۸ ماه تا ۳ الی ۶ سال می‌باشد[۱۸].

مسیر بیولوژیک Hedgehog

در سرطان‌ها، مسیرهای مولکولی متعددی از تنظیم خارج می‌شوند[۲۰-۲۶]. یکی از این مسیرها، مسیر سیگنالینگ Hedgehog (Hh) می‌باشدکه در تنظیم رشد و الگودهی (patterning) در جنین ایفای نقش

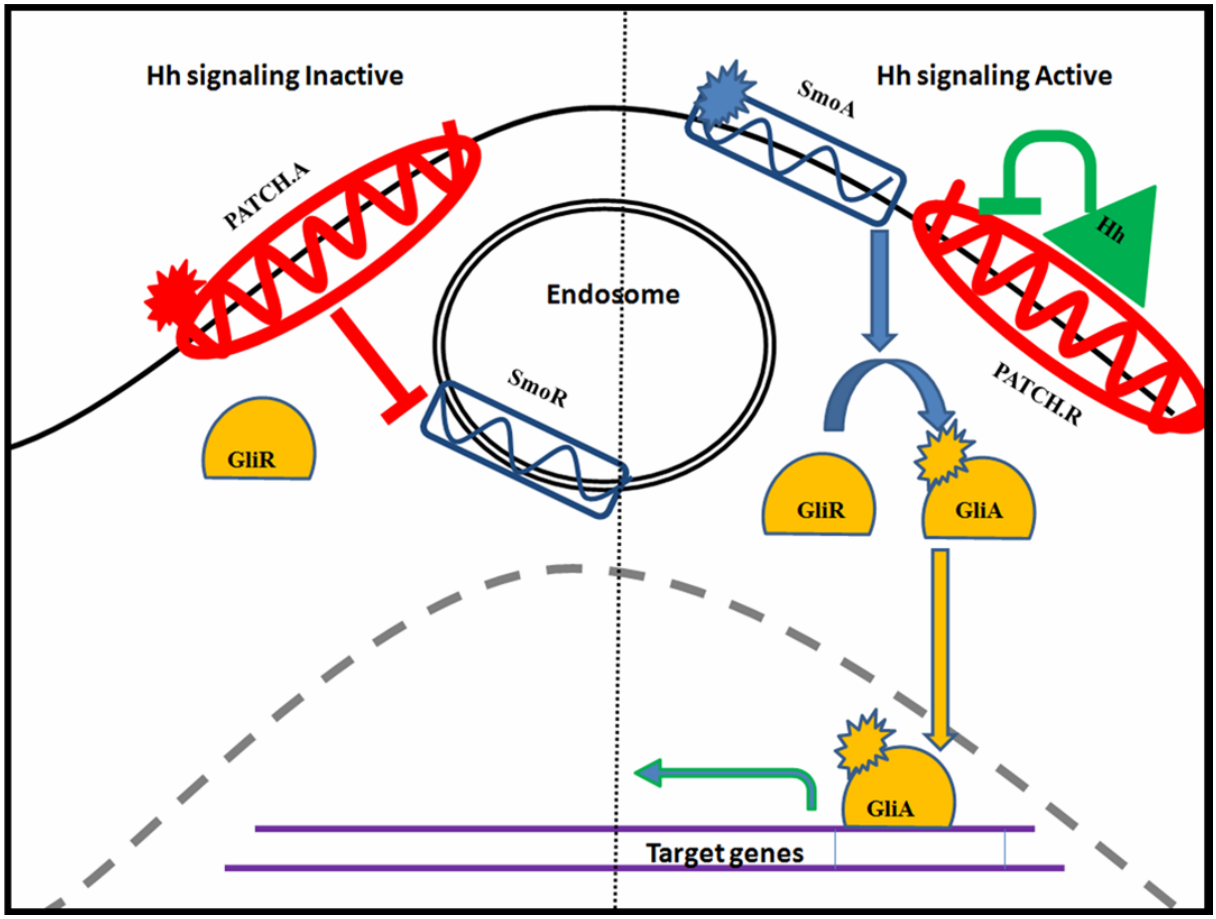
[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-19]

کرده و نیز در حفظ و پایداری سلول‌های بنیادی و progenitorها در بسیاری از بافت‌های بالغین عملکرد دارد. نقش این مسیر بیولوژیک در سرطان‌زایی نیز آشکار شده است[۲۷]. شناسایی اولیه‌ی این مسیر در مگس سرکه انجام شده است. جهش در ژن Hh سبب حالتی شبیه به جوجه‌تیغی می‌باشد. ژن‌های کدکننده‌ی پروتئین‌های Hh در گونه‌های زیادی یافت شده است. پروتئین‌های Hh، هیدروفوب و ترشحی هستند. این مسیر عموماً در گونه‌های مختلف حفظ شده است. در مهره‌داران، سه هومولوگ از پروتئین Hh موجود است که عبارتند از: سونیک (SHH) Hh، Indian Hedgehog (IHH) و Desert Hedgehog (DHH). در نبود Hh، Patch1، پروتئین درون‌غشایی با ۱۶ domain عبورکننده از غشاء، مانع از فعال‌شدن Smoothend می‌شود. Smo یک پروتئین شبه G جفت‌شده با رسپتور (GPCR) با ۶ domain عبورکننده از غشاء واقع در اندوزوم داخل سلولی است[۲۸]. مهار Smo توسط Patch1 مانع از فعال‌سازی مسیر Hh می‌شود. در این مسیر، در ابتدا با اتصال Hh به رسپتور Patch1 سبب برداشتن مهار از روی Smo می‌شود. طی یک‌سری واسطه‌های پروتئینی، فعال‌سازی خانواده‌ی Gli صورت می‌پذیرد. خانواده‌ی Gli جزء فاکتورهای رونویسی انگشت روی هستند که شامل Gli 1، Gli 2 و Gli 3 می‌باشند. وقتی Hh به Patch1 متصل می‌شود، مهار از روی Smo برداشته شده و Smo از اندوزوم داخل سلولی به غشاء سلولی مهاجرت می‌کند. Smo در غشاء سلول فعال شده و منجر به فعال‌شدن این مسیر و در نهایت Gli می‌شود. در واقع Smo سبب تبدیل فرم سرکوب‌شده Gli (GliR) به فرم فعال Gli (GliA) می‌شود[۲۹]. از طرفی کمپلکس Hh/Patch به داخل سلول منتقل شده و تخریب می‌شود[۳۰]. Sufu به‌عنوان تنظیم‌کننده‌ی منفی این مسیر، با اتصال به Gli مانع از فعال‌سازی ژن‌های هدف می‌شود. فرم فعال‌شده‌ی Gli وارد هسته شده و سبب رونویسی ژن‌های هدف خود می‌شود[۳۱]. همیشه GLi-1 باعث فعال‌شدن رونویسی می‌شود، درحالی که GLi-2 و GLi-3 می‌توانند هم باعث سرکوب و هم فعال‌شدن رونویسی ژن‌های هدف خود شوند[۲۷]. ژن‌های هدف این مسیر شامل تنظیم‌کننده‌های چرخه‌ی سلولی WNT، TGF-β، GLi-1 و PTCH1 می‌باشند. افزایش بیان PTCH1 خود یک پس‌خوراند منفی ایجاد کرده، درحالی که افزایش بیان GLi-1 یک پس‌خوراند مثبت در این مسیر می‌باشد[۳۲]. از طرف دیگر، پروتئین متصل‌شونده به Hh یا (Hedgehog interacting protein) به‌عنوان تنظیم‌کننده‌ی منفی در این مسیر عمل می‌کند (شکل ۲) [۲۷].

Sufu با اتصال به Gli مانع از فعال‌سازی ژن‌های هدف این مسیر می‌گردد[۳۱]. فعالیت این مسیر در بالغین کاهش چشم‌گیری دارد، هرچند که تحت شرایط خاصی در بالغین دارای اهمیت است، ازجمله در تکثیر سلول‌های بنیادی در سلول‌های هماتوپوئیتیک، سیستم عصبی و غدد پستانداران نقش دارد[۳۳]. مشخص شده است که فعال‌شدن نابه‌جای این مسیر در نتیجه‌ی جهش‌های فعال‌کننده‌ی ژن‌های موجود در مسیر، نقش مهمی در سرطان‌زایی دارد[۳۰]. به اصطلاح، سرطان‌های تیپ یک، غیروابسته به لیگاند Hh شامل کارسینوم سلول بازال و مدولوبلاستوم هستند[۳۴].

مدولوبلاستوم، تومور بدخیم واقع در مخچه است که تصور می‌شود از سلول‌های بنیادی مغزی منشأ می‌گیرد. تکامل مخچه در طی رشد و نمو رویان توسط فعال‌سازی مسیر Hh اتفاق می‌افتد. جهش‌های خاموش‌کننده‌ی Patch منجر به فعالیت دائمی این مسیر می‌شود و عامل ۳۰٪ از موارد مدولوبلاستوم می‌باشد[۳۵]. خاموشی این مسیر در طی رویان‌زایی می‌تواند منجر به هولوپروزنسفالی شود. هولوپروزنسفالی شامل تکمیل‌نشدن شکاف مغزی

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-19]



شکل ۲: مسیر hedgehog درحالت فعال و غیرفعال

پیشانی، لب شکری، کام شکری و سیکلوپیا است. این بیماری ازنظر فنوتیپی و ژنتیکی ناهمگون است. یکی از لوکوس‌های ژنی مرتبط با این بیماری HPE3 واقع در انتهای کروموزوم ۷ می‌باشد که بررسی‌های بیشتر منجر به شناسایی ژن SHH گردید و کاندید اولیه‌ی این اختلال محسوب می‌شود[۳۶].

نقش مسیر Hh در کارسینوم سلول بازال ارثی و غیرارثی

سندرم گورلین (Gorlin) در سال ۱۹۵۵ توضیح داده شد[۳۷]، یک اختلال ژنتیکی نادر با توارث اتوزومی غالب می‌باشد. یکی از تظاهرات بالینی این سندرم، کارسینوم سلول‌های بازال متعدد می‌باشد. فردی که دچار این سندرم می‌باشد، با یک جهش ارثی در یکی از آلل‌های PTCH1 به دنیا می‌آید و در اکثر موارد این جهش با کوتاه‌شدن پروتئین همراه است و بنابراین به‌عنوان یک آلل پوچ (null allele) محسوب می‌شود[۳۸]. طبق نظریه‌ی دوضربه‌ای Knudson[۳۹]، هردو آلل باید در یک سلول غیرفعال شود. ضربه‌ی اول در سلول‌های جنسی و جهش دوم در سلول‌های سوماتیک و طی وقایعی نظیر تابش نور فرابنفش ایجاد می‌شود. درحالی که در نوع پراکنده‌ی کارسینوم سلول بازال یا همان مدل غیرارثی آن، هر دو آلل PTCH1 در سلول سوماتیک جهش می‌یابد. درنتیجه پیشنهادکننده‌ی این موضوع می‌باشد که نوع ارثی این بیماری در سنین پایین‌تری بروز می‌یابد[۲۷].

میانجی‌گرهای پایین‌دست مسیر Hh که احتمالاً در ایجاد کارسینوم سلول بازال نقش دارند شامل افزایش

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-19]

بیان مهارکننده‌ی آپوپتوزی bcl-2 و نیز پروتئین مهاری شبه‌کاسپاز ۸، c-Flip و کاهش بیان Fas و Bmi1-1 هستند[۲۷].

ژنتیک کارسینوم سلول بازال

ایجاد و رشد کارسینوم سلول بازال در نتیجه‌ی اثر متقابل بین ژن‌های مختلف و عوامل محیطی است. جهش ازدست‌دادن کارکرد در ژن سرکوبگر تومور PTCH (patched hedgehog)، مسئول ۷۵٪ موارد کارسینوم سلول بازال اسپورادیک و اغلب موارد کارسینوم سلول‌های بازال ارثی ـ سندم گورلین ـ می‌باشد که شامل دو ژن است. ژن PTCH1 روی کروموزوم ۹ (9q22) و ژن PTCH2 روی کروموزوم ۱ (1p32) قرار دارند. جهش در ژن PTCH باعث فعال باقی‌ماندن مسیر Hh شده که در نتیجه عدم توانایی این پروتئین در سرکوب Smo می‌باشد. جهش در ژن Smo در ۱۰٪ تا ۲۱٪ از موارد کارسینوم سلول بازال اسپورادیکوک، جهش در ژن TP53 در بیش از ۵۰٪ از موارد کارسینوم سلول بازال اسپورادیک گزارش شده است. اگرچه مطالعات نشان می‌دهد که جهش در TP53 بیشتر با پیشرفت این بیماری در ارتباط است تا این‌که با منشأ ایجاد کارسینوم سلول بازال مرتبط باشد[۳]. بیشتر جهش‌های مرتبط با این بیماری از نوع جهش‌های transition C به T و CC به TT در توالی‌های دی‌پیریمیدینی می‌باشد که نشان‌دهنده‌ی تأثیر نور فرابنفش B است[۷].

از طرفی DNAهای خارج ژنی (extragenic) نیز در رشد تومور نقش ایفا می‌کنند که در این بین ریزماهواره‌ها (microsatellite) ـ توالی‌های تکراری یک تا ۶ نوکلئوتیدی که در سرتاسر ژنوم قرار دارند ـ از اهمیت ویژه‌ای برخوردار هستند. DNAهای سلول‌های توموری معمولاً تغییراتی در تعداد واحدهای تکراری‌شان در یک یا چند ریزماهواره نشان می‌دهند که ناپایداری ریزماهواره‌ای (microsatellite instability) معروف است. در مورد کارسینوم سلول بازال در ۱۲ عدد از ۱۸ عدد ریزماهواره تغییرات گزارش شده است. از این تعداد دو موردشان در نزدیکی ژن TP53 و MSH2 جای دارند. در مطالعه‌ی دیگری در ۶۰٪ از موارد کارسینوم سلول بازال تغییراتی در ریزماهواره D65251 در کروموزوم ۶ (6q14) ذکر شده است[۳].

کارسینوم سلول بازال اغلب به‌صورت اسپورادیک دیده می‌شود ولی مواردی نیز در افراد مبتلا به گزرودرماپیگمنتوزوم ایجاد می‌شود. در گزرودرماپیگمنتوزوم نقص در ژن‌های ترمیم‌کننده می‌باشد. این موضوع پیشنهادکننده‌ی نقش احتمالی این ژن‌ها در تومورزایی می‌باشد[۴۰]. یکی از عوامل دیگر در تومورزایی، ضعیف‌شدن سیستم ایمنی می‌باشد. در مورد کارسینوم سلول بازال مشخص شده است که پرتو نور فرابنفش باعث درجه‌ای از سرکوب‌گری سیستم ایمنی از طریق کاهش لنفوسیتیک‌ها و تغییر در بیان سیتوکاین‌ها می‌شود[۳]. الگوهای بیان ژن که منجر به تغییر فنوتیپی در طی مشاهدات بالینی و بافت‌شناسی می‌شود هنوز در کارسینوم سلول بازال مشخص نشده است[۳].

ژن‌های مستعدکننده

تابش پرتو فرابنفش، عامل خطرساز اصلی در ابتلا به کارسینوم سلول بازال است. بنابراین ژن‌های کنترل‌کننده‌ی آسیب‌های DNA ناشی از پرتو فرابنفش و پروتئین‌های ترمیم‌کننده‌ی این آسیب‌ها به‌عنوان کاندیداهای اولیه تنوعات ژنتیکی مستعدکننده محسوب می‌شوند[۴۱]. تغییرات ژنتیکی دیگر درگیر در کارسینوم سلول بازال براساس مطالعات توالی‌یابی ژنومیک شناخته شده است. جهش‌هایی در ژن‌های پیگمان نظیر: MC1R (melanocorticalreceptor1)[۴۲]، پلی‌مورفیسم‌های نوکلئوتیدی در لوکوس‌های 9p21، 7q32 و ژن‌های درگیر در تعمیر DNA مانند XPD، XRCC که در کارسینوم سلول بازال‌ها شایع‌تر از افراد طبیعی

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-19]

هستند[۳]. درگیری ناحیه‌ی گردن و رشد چندین کارسینوم سلول بازال با پلی‌مورفیسم ژن گلوتاتیون S ــ ترانسفراز و سیتوکروم p-450 در ارتباط هستند. علاوه‌بر این‌ها، تریزومی کروموزوم ۶ نیز با افزایش خصوصیت تهاجمی کارسینوم سلول بازال مرتبط است. جهش در انکوژن RAS در کمتر از ۳۰٪ موارد دیده شده است[۳].

تنوع در ژن مسئول پیگمانتاسیون، ژن ملانوکورتین ۱ رسپتور ۱ (MC1R)، یک رسپتور برای هورمون تحریک‌کننده‌ی ملانوسیتی آلفا (MSHα) جزء اصلی‌ترین تغییرات ژنتیکی دیده شده می‌باشد. هورمون تحریک‌کننده‌ی ملانوسیتی آلفا محصول حاصل از پروتئولیز یک پروتئین کدشده توسط ژن پرواوپیواوملانوکورتینمی باشد. MC1R در میان جمعیت عادی بسیار پلی‌مورفیک است و عامل تعیین‌کننده برای تولید یوملانین (پیگمان‌های قهوه‌ای ـ مشکی) یا فئوملانین (پیگمان‌های زرد ــ قرمز) می‌باشد. واریانت‌های غیرعمل‌کردی این ژن باعث پدیدآمدن فئوملانین و به‌ویژه فنوتیپ موی قرمز می‌شود[۴۳]. با توجه با این‌که افراد با موهای قرمز و پیگمان‌های کم‌رنگ دارای خطر افزایش‌یافته‌تری برای ابتلا به کارسینوم سلول بازال می‌باشند، بنابراین احتمال خطر وابسته به دوز ژنی می‌باشد، به‌طوری که افراد حامل دو آلل از واریانت غیرعملکردی ژن MC1R در مقایسه با افراد دارای یک آلل غیرعملکردی احتمال بیشتری برای ابتلا به سرطان‌های پوستی دارند. این یافته، پیشنهادکننده‌ی نقش ژن MC1R در استعداد ابتلا به سرطان‌های پوستی است[۱۸]. تابش پرتو فرابنفش به کراتینوسیت‌ها سبب تولید MSHα و در نتیجه تکثیر و تمایز کراتینوسیت‌ها می‌شود[۴۴]. ارتباط واریانت‌های موجود در ژن تیروزیناز کدکننده‌ی آنزیم محدودکننده‌ی سرعت عامل ایجاد ملانین با شیوع کارسینوم سلول بازال نیز نشان داده شده است[۴۵].

افراد مبتلا به گزرودرماپیگمنتوزم دارای دو آلل جهش‌یافته در ژن‌های ترمیمی برداشت تک‌نوکلئوتیدی می‌باشند. این ترمیم در آسیب‌های ناشی از تابش پرتو فرابنفش ایفای نقش می‌کند. در افراد مبتلا به این بیماری، احتمال بالایی برای ابتلا به انواع سرطان‌های پوستی با میانگین سنی بروز زودهنگام وجود دارد[۴۶]. این مطالب پیشنهادکننده‌ی نقش واریانت‌های ژن‌های ترمیمی در استعداد ابتلا به کارسینوم سلول بازال می‌باشند[۴۶]. در مطالعه‌ای توانایی ترمیمی سلول‌های لنفوسیتی افراد مبتلا به کارسینوم سلول بازال در مقایسه با افراد کنترل جامعه کاهش نشان داده است[۴۷]. درحالی که در مطالعه‌ی دیگری نتایج این تحقیق تأیید نشد[۴۸]. ارتباط معنی‌داری بین واریانت‌های تعدادی از ژن‌های ترمیمی با خطر ابتلا به کارسینوم سلول بازال مشاهده شده است[۴۹]. بیش‌ترین مطالعات در یک پلی‌مورفیسم ژنی واقع در ژن XRCC3 می‌باشد. در تعدادی از مطالعات و نه همه‌ی مطالعات، ارتباط معنی‌داری بین وجود پلی‌مورفیسم T241M و کاهش خطر ابتلا به کارسینوم سلول بازال یافت شده است[۵۰و۵۱]. درحالی که پلی‌مورفیسم مذکور با افزایش ابتلا به سرطان پستان همراهی نشان داده است[۵۰]. می‌توان تصور کرد که پلی‌مورفیسم مذکور خود عامل ایجادکننده نیست بلکه در نزدیکی یک عامل مستعدکننده قرار گرفته است. مطالعات متعددی، ارتباطی بین پلی‌مورفیسم‌های موجود در سایر ژن‌های ترمیمی و خطر ابتلا به کارسینوم سلول بازال را مطرح کرده‌اند، درحالی که در مطالعات مشابه دیگر، هیچ‌گونه ارتباطی بین ژن‌های ترمیمی و احتمال ابتلا به کارسینوم سلول بازال مشاهده نشده است. در مجموع هنوز مطالعات زیادی لازم است تا ارتباط بین کارسینوم سلول بازال و ژن‌های ترمیمی آشکار شود[۵۰]. ژن TP53 یک واریانت آللی در کدون ۷۲ دارد که کدکننده‌ی دو آلل ژنی پرولین و آرژنین است. در تعدادی از مطالعات، آلل کدکننده‌ی پرولین را عامل مستعدکننده‌ی ابتلا به کارسینوم سلول بازال معرفی

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-19]

کرده‌اند[۵۲]. مطالعات مشابه، تأییدکننده‌ی نقش این واریانت آللی در استعداد ابتلا به ملانوم پوستی می‌باشند[۵۳]. مشخص شده است پلی‌مورفیسم موجود در ژن mdm2 که پایداری TP53 را تحت تأثیر قرار می‌دهد، هیچ ارتباطی با خطر ابتلا به کارسینوم سلول بازال ندارد[۵۴].

یک پلی‌مورفیسم رایج در اگزون ۲۳ واقع در کدون ۱۳۱۵ ژن Patch1 که کدکننده‌ی لوسین و یا پرولین است، وجود دارد. در مطالعه‌ای که بر روی بیماران مبتلا به فرم حاد کارسینوم سلول بازال (وجود چندین ضایعه و سن زودهنگام شروع) انجام گرفته بود، مشاهده شد که بین ژنوتیپ pro/pro و فرم حاد کارسینوم سلول بازال ارتباط وجود دارد[۵۵]. در مطالعه‌ای، کل انواع کارسینوم سلول بازال برای این پلی‌مورفیسم مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه، ارتباطی بین این پلی‌مورفیسم و خطر ابتلا به کارسینوم سلول بازال مشاهده نشد. اگرچه هاپلوتایپ حاوی این پلی‌مورفیسم ارتباط قوی با خطر ابتلا به کارسینوم سلول بازال نشان داده است[۳۹]. در مطالعه‌ای در موش‌های دارای جهش در HRAS پلی‌مورفیسم واقع در Patch1 فاکتور کنترلی مهمی در استعداد ابتلا به تومورهای پوستی از رده‌ی سلولی سنگ‌فرشی نشان داده است[۵۶]. کلیه‌ی مطالعات انجام‌شده، نشان‌دهنده‌ی نقش مسیرهای سیگنالینگ به‌ویژه مسیر Hh در ابتلا به کارسینوم سلول بازال می‌باشند.

مسیرهای مرتبط و تغییرات بیانی

هنوز ارتباط مشخصی بین Gli و مسیرهای سیگنالینگ دیگر یافت نشده است[۴۱]. مسیر PI3K: PI3K-AKT از طریق حداقل دو مکانیسم با SHH مرتبط است: ۱) SHH موجب مهار پروتئین کیناز A و نیز پایداری Gli2 می‌شود و ۲) SHH سبب فعال‌شدن PI3K می‌شود. هنوز مدرکی مبنی بر ارتباط بین مسیر PI3K-AKT و کارسینوم سلول بازال گزارش نشده است[۴۱].

FOXM1 جزئی از فاکتورهای رونویسی جعبه‌ی Forkhead می‌باشد. بیان این ژن در کارسینوم سلول بازال در مقایسه با کراتینوسیت‌های طبیعی افزایش بیان دارد[۵۷]. این ژن عموماً در همه‌ی سلول‌های تکثیرشونده بیان می‌شود. افزایش بیان این ژن را با سرطان‌زایی و بدخیمی تومورها مرتبط دانسته‌اند[۵۸]. طی آسیب‌های وارده بر DNA، فسفریلاسیون و فعال‌شدن CHK2 منجر به بیان ژن FOXM1 شده و این ژن نیز به نوبه‌ی خود سبب بیان ژن‌های ترمیمی XRCC1 و BRCA2 می‌شود[۵۹]. از طرفی ژن FOXM1 جزو ژن‌های هدف مسیر Hh می‌باشد. بیان این ژن برای تقسیم صحیح سلولی لازم است و نبودش منجر به ناپایداری ژنومی، اختلال در تقسیم میتوزی و در نهایت مرگ سلولی می‌شود[۶۰]. مشخص شده است که ARF می‌تواند نقش مهاری بر روی فعالیت این ژن داشته باشد[۶۱]. با همه‌ی این مطالعات هنوز اطلاعی در مورد چگونگی وابستگی این ژن با تومورزایی در کارسینوم سلول بازال آشکار نشده است[۶۱].

FOXE1 عضو دیگری از خانواده‌ی FOX می‌باشد که در اپی‌درم بیان می‌شود و در کارسینوم سلول بازال نیز بیان بالایی دارد. از طرفی نبود این ژن با رشد غیرعادی فولیکول‌های مو مرتبط است. باز هم ارتباطی بین این ژن و کارسینوم سلول بازال یافت نشده است[۴۱]. لازم به ذکر است که شناسایی مولکول‌های دخیل در تومورزایی در سطح miRNAها نیز پنجره‌ی جدیدی را پیش‌روی محققان گشوده است[۶۲]. به‌طور مثال می‌توان به mir203 ریز که RNA ویژه‌ی پوست می‌باشد، اشاره کرد. این ریزRNA، فقط در بافت پوست بیان بالایی دارد و در کارسینوم سلول‌های بازال کاهش بیان چشم‌گیری نشان می‌دهد[۶۳].

درمان کارسینوم سلول بازال

روش‌های درمانی متعددی وجود دارند که باید با توجه به خواست خود بیمار، میزان خطر تومور ایجادشده و تجهیزات و امکانات پزشکی در دسترس،

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-19]

نوع درمـان انتخـاب شـود[۶۴]. تومورهـای بـا خطـر بـالا احتمال بیـشتری بـرای عـود دارنـد، بنـابراین نیـاز بـه روش‌های درمانی تهاجمی‌تری می‌باشد[۶]. این روش‌های درمانی می‌توانند همراه با عمل جراحی یا بـدون عمـل جراحی باشند. روش‌های درمان با عمل جراحی شـامل جراحی با سرما (cryosurgery)، بـرش و برداشـتن بـا عمل جراحی، کورتاژ و کوتر (curettage and cautery) و جراحی Mohs می‌باشند. روش‌های درمانی بدون نیاز به عمل جراحی شامل رادیوتراپی، درمان فتودینامیک (photodynamic therapy) درمـــان دارویـــی بـــا ایمیکیمود و ۵-فلوئورواسیل موضعی می‌باشند[۶۴].

از میان این روش‌ها، برای کارسینوم سلول بازال بـا خطر بالا روش جراحی Mohs به‌عنـوان روش درمـانی استاندارد طلایی مطـرح شـده اسـت. در صـورت عـدم امکان یا دسترسی به این روش، روش برداشـتن تومـور با حاشیه‌ی وسیع یا روش رادیوتراپی توصیه مـی‌شـود. روش‌هـای معمـول دیگـر بـرای درمـان بیمـارانی بـا کارسینوم سلول بازال با خطر پایین کاربرد دارد[۶].

مطالعـات مولکـولی و شناسـایی مـسیر و ژن‌هـای درگیر در بیماری‌زایی کارسینوم سلول بازال منجـر بـه پیشنهاد و طراحی داروهای جدید مؤثر در این بیماری شـده اسـت. سـیکلوپامین مهارکننـده‌ی Smo و یـک آلکالوئید استرادیول گیاهی می‌باشد. مشخص شده است که با مهار مستقیم Smo سبب مهار مسیر Hh می‌شود. می‌توان از این سری جدید داروهـا کـه مهـارکننـده‌ی مسیر Hh هستند در جهت درمان کارسینوم سلول بازال و مدولوبلاسـتوم اسـتفاده کـرد. درمـان بـا اسـتفاده از سیکلوپامین نتایج قابل قبولی به همراه داشته اسـت[۶۵]. این دارو پیش‌گامی جهت تولید داروهای مهاری دیگـر شده است. داروی GDC-0449 نسبت به سـیکلوپامین در مهار Smo اختصاصی‌تر عمل می‌کند. در مطالعـه‌ی فاز ۱ کارآزمایی بالینی در بیماران در سه دوز مختلـف ۱۵۰، ۲۷۰ و ۵۴۰ میلی‌گرم روزانه به مدت ۸ تا ۹ ماه به بیماران مبتلا به کارسینوم سـلول بـازال تهـاجمی و متاستاتیک داده شد. در ۱۸ نفر از ۳۳ بیمـار بهبـودی نـشان دادنـد کـه از بـین بیمـاران بهبودیافتـه ۲ نفـر بهبودی کامل و ۱۶ نفر بهبودی نسبی داشته‌انـد. ایـن دارو اثرات ثانویه هـم‌چـون کـاهش وزن را نـشان داده است[۶۶]. مطالعات در فاز ۲ کارآزمایی بالینی در کارسینوم سـلول بـازال متاسـتاتیک، مدولوبلاسـتوم و سـرطان پستان، تأییدکننـده‌ی اثربخـشی ایـن دارو هـستند[۶۷]. سرانجام پس از سال‌هـا تحقیـق و مطالعـه‌ی ایـن دارو تحت عنوان vismodegib توسط سازمان غـذا و داروی ایـالات متحـده (Food and Drug Administration) برای درمان بیماران مبتلا بـه کارسـینوم سـلول بـازال متاستاتیک مورد تـصویب قـرار گرفـت. در ایـن مـورد مطالعات بیشتری در آینـده نیـاز اسـت تـا بتـوان اثـر درمانی این دارو را در درمان کارسینوم سلول‌های بازال کـم‌تـر تهـاجمی مـورد بررسـی قـرار دارد[۶۸]. عـلاوه‌بـر vismodegib، چهـار داروی جدیـد دیگـر نیـز BMS-833823، LDE-225، IPI-926 و PF-04449913) به‌عنوان مهارکننده‌های مسیر Hh، در فاز ۱ کارآزمـایی بالینی در حال بررسی هستند. همه‌ی این داروها Smo را مورد هدف قرار می‌دهند. دو داروی آزمـایش‌شـده‌ی GANT58 و GANT61 می‌توانند بـه‌عنـوان جـایگزین دارویی در مواردی که مقاومت نسبت بـه مهارکننـده‌ی Smo مشاهده شود، مورد استفاده قرار بگیرنـد[۶۹و۷۰]. بـا وجود همه‌ی این پیشرفت‌ها در استفاده از این داروهـا، عده‌ای در مورد اثربخشی ایـن داروهـا کـه فقـط یـک مسیر خاص را مورد هدف قرار می‌دهنـد نظـر مـوافقی ندارند. طبق استدلال این دانـشمندان، در سـلول‌هـای سرطانی، بی‌نظمی کلی حاکم می‌باشـد و صـرف مهـار یکی از این مسیرها نمی‌تواند درمان مناسـبی باشـند و نیاز به روش‌های درمانی متفاوت دیگـری مـی‌باشـد[۷۱]. امید بر این است که در آینـده‌ی نزدیـک درمـان‌هـای داروی جـایگزین مناسـب‌تـری و مـؤثرتری نـسبت بـه روش‌هـای درمـانی تهـاجمی در بیمـاران مبـتلا بـه کارسینوم سلول بازال شود.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-19]

پیش‌گیری و پیش‌آگهی

پیش‌گیری از کارسینوم سلول بازال بر پایه‌ی آموزه‌های دانش فعلی، اجتناب از عوامل خطرساز، تشخیص زودهنگام و توجه به سایر معیارهای پیشگیری به‌ویژه در جمعیت‌های مستعد می‌باشد. با توجه به نقش پرتو فرابنفش در ایجاد این بیماری، حفاظت‌های شغلی، اجتناب از سوختگی پوست در نتیجه‌ی نور آفتاب، پوشیدن لباس‌های مناسب، استفاده از محافظ‌های مناسب در محیط‌های سرباز، پرهیز از حضور در تابش به‌ویژه مستقیم نور خورشید و استفاده از فراورده‌های ضدآفتاب ازجمله راه‌های پیش‌گیری محسوب می‌شوند. هرچند نظرات متفاوتی بین محققان در مورد عملکرد محافظتی فرآورده‌های ضدآفتاب وجود دارد، برخی از محققان اظهار می‌کنند که استفاده از فراورده‌های ضدآفتاب موجب افزایش رفتارهای پرخطر و افزایش خطر ابتلاء در مردم می‌شود، چرا که عموم تصور می‌کنند به‌دلیل حفاظت کامل فرآورده‌های ضدآفتاب، می‌توانند مدت زمان بیشتری را در معرض تابش نور خورشید قرار گیرند. مطالعات جدید، عدم کاهش بروز کارسینوم سلول بازال با وجود استفاده‌ی مداوم از فرآورده‌های ضدآفتاب را گزارش کرده‌اند[۷]. بیماران با سابقه‌ی کارسینوم سلول بازال در مقایسه با افراد عادی، ۱۰ برابر بیشتر در معرض ابتلای مجدد به کارسینوم سلول بازال می‌باشد. ولی با وجود این خطر بالا، درصورت درمان موفق و بهبود کامل تومور اولیه، هیچ‌گونه مراقبت طولانی‌مدت لازم نیست[۶].

نتیجه‌گیری

در زمینه‌ی تشخیص و پیش‌آگهی سرطان‌ها، مطالعات متعددی در حال انجام می‌باشد تا شاید بتوان با استفاده از بیومارکرها تشخیص دقیق‌تر صورت پذیرد و در نتیجه روش درمانی مؤثرتر انتخاب گردد[۷۲] همان‌طور که در مورد سرطان پستان اتفاق افتاد، به‌طوری که امروزه در نتیجه‌ی وجود یا عدم وجود Her2/neu به‌عنوان یک بیومارکر تشخیصی با استفاده از درمان‌های متمایزی توسط پزشکان تجویز می‌گردد[۷۳و۷۴].

در نهایت، هر چه دید متخصصان علوم پایه در مورد مکانیسم‌های مولکولی درگیرکننده‌ی این تومورها بازتر شود و تعامل نزدیک‌تری با متخصصان علوم بالینی داشته باشند، احتمال ارائه‌ی روش‌های درمانی بهینه‌تر بیشتر فراهم می‌شود و بستر مناسب‌تری برای آموزش مؤثرتر به جمعیت در معرض خطر فراهم می‌گردد.

References

1. Armstrong BK, Kricker A. Skin cancer. Dermatol Clin 1995; 13: 583-94.
2. Lear JT, Smith AG. Basal cell carcinoma. Postgrad Med J 1997; 73: 538-42.
3. Chinem VP, Miot HA. Epidemiology of basal cell carcinoma. An Bras Dermatol 2011; 86: 292-305.
4. Madan V, Lear JT, Szeimies RM. Non-melanoma skin cancer. Lancet 2010; 375: 673-85.
5. Lo JS, Snow SN, Reizner GT, et al. Metastatic basal cell carcinoma: report of twelve cases with a review of the literature. J Am Acad Dermatol 1991; 24: 715-9.
6. Samarasinghe V, Madan V. Nonmelanoma skin cancer. J Cutan Aesthet Surg 2012; 5: 3-10.
7. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. N Engl J Med 2005; 353: 2262-9.
8. Karagas MR, Greenberg ER. Unresolved issues in the epidemiology of basal cell and squamous cell skin cancer. In: Mukhtar H (ed.) Skin Cancer: Mechanisms and Human Relevance. Boca Raton, CRC, Fl 1995; 79-86.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-19]

9. Cancer Office, health assistance. Iranian report of cancer registry cases 2007-2009; Tehran; Iran Health Ministry; 2008. (Persian)

10. Kalaghchi B, Maghsoudnia G, Kamyab K, et al. An epidemiologic study on basal cell carcinoma and its related risk factors in patients referred to Razi Hospital Tumor Clinic in Autumn 2005-2006. Iran J Dermatol 2008; 11: 1-2.

11. Kavoussi H, Rezaei M, Ebrahimi A, Hosseini S. Epidemiological indices of non-melanoma skin cancers in Kermanshah, Iran. Pakistan Association Dermatologists 2012; 22: 112-7.

12. Roewert Huber J, LangeAsschenfeldt B, Stockfleth E, Kerl H. Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma. Br J Dermatol 2007; 157: 47-51.

13. Lear JT, Tan BB, Smith AG, et al. Risk factors for basal cell carcinoma in the UK: case-control study in 806 patients. J R Soc of Med 1997; 90: 371-4.

14. Armstrong BK, Kricker A. How much melanoma is caused by sun exposure? Melanoma Res 1993; 3: 395-401.

15. Samarasinghe V, Madan V, Lear JT. Focus on basal cell carcinoma. J Skin Cancer 2011; 2011: 328615. doi:10.1155/2011/328615.

16. Ghaninejad H, Ehsani AH, Ghiasi M, et al. Benign and malignant skin lesions in renal transplant recipients. Indian J Dermatol 2009; 54: 247-50.

17. Slater D, Walsh M. Dataset for the histological reporting of primary cutaneous squamous cell carcinoma and regional lymph nodes. 2nd Ed. London, The Royal College of Pathologists. 2012: 1-31.

18. Walling HW, Fosko SW, Geraminejad PA, et al. Aggressive basal cell carcinoma: presentation, pathogenesis, and management. Cancer Metastasis Rev 2004; 23: 389-402.

19. Nassiria Kashani M, Sadr B, Fanian F, et al. Pre-operative assessment of basal cell carcinoma dimensions using high frequency ultrasonography and its correlation with histopathology. Skin Res Technol 2013; 19: e132-8.

20. Yang W, Tabrizi M, Yi T. A bipartite NLS at the SHP-1 C-terminus mediates cytokine-induced SHP-1 nuclear localization in cell growth control. Blood Cells Mol Dis 2002; 28: 63-74.

21. Haque SJ, Harbor P, Tabrizi M, et al. Protein-tyrosine phosphatase Shp-1 is a negative regulator of IL-4-and IL-13-dependent signal transduction. J Biol Chem 1998; 273: 33893-6.

22. Yang W, McKenna SD, Jiao H, et al. SHP-1 deficiency in B-lineage cells is associated with heightened lyn protein expression and increased lyn kinase activity. Exp Hematol 1998; 26: 1126-32.

23. Yang W, Tabrizi M, Berrada K, Yi T. SHP-1 phosphatase C-terminus interacts with novel substrates p32/p30 during erythropoietin and interleukin-3 mitogenic responses. Blood 1998; 91: 3746-55.

24. Tabrizi M, Yang W, Jiao H, et al. Reduced Tyk2/SHP-1 interaction and lack of SHP-1 mutation in a kindred of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Leukemia 1998; 12: 200-6.

25. Jiao H, Yang W, Berrada K, et al. Macrophages from motheaten and viable motheaten mutant mice show increased proliferativeresponses to GM-CSF: detection of potential HCP substrates in GM-CSF signal transduction. Exp Hematol 1997; 25: 592-600.

26. Jiao H, Berrada K, Yang W, et al. Direct association with and dephosphorylation of Jak2 kinase by the SH2-domain-containing protein tyrosine phosphatase SHP-1. Mol Cell Biol

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-19]

1996; 16: 6985-92.

27. De Zwaan SE, Haass NK. Genetics of basal cell carcinoma. Australas J Dermatol 2010; 51: 81-92.
28. Ingham PW, Placzek M. Orchestrating ontogenesis: variations on a theme by sonic hedgehog. Nat Rev Genet 2006; 7: 841-50.
29. Teglund S, Toftgard R. Hedgehog beyond medulloblastoma and basal cell carcinoma. Biochim Biophys Acta 2010; 1805: 181-208.
30. Rubin LL, De Sauvage FJ. Targeting the Hedgehog pathway in cancer. Nat Rev Drug Discov 2006; 5: 1026-33.
31. Chen MH, Wilson CW, Li YJ, et al. Cilium-independent regulation of Gli protein function by Sufu in Hedgehog signaling is evolutionarily conserved. Genes Dev 2009; 23: 1910-28.
32. Ingham PW, McMahon AP. Hedgehog signaling in animal development: paradigms and principles. Genes Dev 2001; 15: 3059-87.
33. Evangelista M, Tian H, de Sauvage FJ. The hedgehog signaling pathway in cancer. Clin Cancer Res 2006; 12: 5924-8.
34. Caro I, Low JA. The role of the hedgehog signaling pathway in the development of basal cell carcinoma and opportunities for treatment. Clin Cancer Res 2010; 16: 3335-9.
35. Rudin CM, Hann CL, Laterra J, et al. Treatment of medulloblastoma with hedgehog pathway inhibitor GDC-0449. N Engl J Med 2009; 361: 1173-8.
36. Roessler E, Belloni E, Gaudenz K, et al. Mutations in the human Sonic Hedgehog gene cause holoprosencephaly. Nat Genes 1996; 14: 357-60.
37. Gorlin RJ, Goltz RW. Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib. A syndrome. N Engl J Med 1960; 262: 908-12.
38. Wicking C, Shanley S, Smyth I, et al. Most germ-line mutations in the nevoid basal cell carcinoma syndrome lead to a premature termination of the PATCHED protein, and no genotype-phenotype correlations are evident. Am J Hum Genet 1997; 60: 21-6.
39. Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci U S A 1971; 68: 820-3.
40. Daya-Grosjean L, Sarasin A. UV-specific mutations of the human patched gene in basal cell carcinomas from normal individuals and xeroderma pigmentosum patients. Mutat Res 2000; 450: 193-9.
41. Epstein EH. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. Nat Rev Cancer 2008; 8: 743-54.
42. Han J, Kraft P, Colditz GA, et al. Melanocortin 1 receptor variants and skin cancer risk. Int J Cancer 2006; 119: 1976-84.
43. Rees JL. The genetics of sun sensitivity in humans. Am J Hum Genet 2004; 75: 739-51.
44. Wintzen M, Yaar M, Burbach JPH, Gilchrest BA. Proopiomelanocortin gene product regulation in keratinocytes. J Invest Dermatol 1996; 106: 673-8.
45. Gudbjartsson DF, Sulem P, Stacey SN, et al. ASIP and TYR pigmentation variants associate with cutaneous melanoma and basal cell carcinoma. Nat Genet 2008; 40: 886-91.
46. Kraemer KH, Lee MM, Andrews AD, Lambert WC. The role of sunlight and DNA repair in melanoma and nonmelanoma skin cancer: the xeroderma pigmentosum paradigm. Arch Dermatol 1994; 130: 1018-21.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-19]

47. Wei Q, Matanoski GM, Farmer ER, et al. DNA repair capacity for ultraviolet light-induced damage is reduced in peripheral lymphocytes from patients with basal cell carcinoma. J Invest Dermatol 1995; 104: 933-6.

48. Dybdahl M, Frentz G, Vogel U, et al. Low DNA repair is a risk factor in skin carcinogenesis: a study of basal cell carcinoma in psoriasispatients. Mutat Res 1999; 433: 15-22.

49. Berwick M, Vineis P. Markers of DNA repair and susceptibility to cancer in humans: an epidemiologic review. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 874-97.

50. Han S, Zhang HT, Wang Z, et al. DNA repair gene XRCC3 polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis of 48 case control studies. Eur J Hum Genet 2006; 14: 1136-44.

51. Jacobsen NR, Nex BA, Olsen A, et al. No association between the DNA repair gene XRCC3 T241M polymorphism and risk of skin cancer and breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003; 12: 584-5.

52. Chen YC, Xu L, Guo YLL, et al. Genetic polymorphism in p53 codon 72 and skin cancer in southwestern Taiwan. J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng 2003; 38: 201-11.

53. Stefanaki I, Stratigos AJ, Dimisianos G, et al. p53 codon 72 Pro homozygosity increases the risk of cutaneous melanoma in individuals with dark skin complexion and among noncarriers of melanocortin 1 receptor red hair variants. Br J Dermatol 2007; 156: 357-62.

54. Wilkening S, Hemminki K, Rudnai P, et al. No association between MDM2 SNP309 promoter polymorphism and basal cell carcinoma of the skin. Br J Dermatol 2007; 157: 375-7.

55. Asplund A, Gustafsson AC, Wikonkal NM, Sela A, Leffell DJ, KiddK, et al. PTCH codon 1315 polymorphism and risk for nonmelanoma skin cancer. Br J Dermatol 2005; 152: 868-73.

56. Wakabayashi Y, Mao JH, Brown K, et al. Promotion of Hras-induced squamous carcinomas by a polymorphic variant of the Patched gene in FVB mice. Nature 2007; 445: 761-5.

57. Teh MT, Wong ST, Neill GW, et al. FOXM1 is a downstream target of Gli1 in basal cell carcinomas. Cancer Res 2002; 62: 4773-80.

58. Yoshida Y, Wang I, Yoder HM, et al. The forkhead box M1 transcription factor contributes to the development and growth of mouse colorectal cancer. Gastroenterology 2007; 132: 1420-31.

59. Tan Y, Raychaudhuri P, Costa RH. Chk2 mediates stabilization of the FoxM1 transcription factor to stimulate expression of DNA repair genes. Mol Cell Biol 2007; 27: 1007-16.

60. Wonsey DR, Follettie MT. Loss of the forkhead transcription factor FoxM1 causes centrosome amplification and mitotic catastrophe. Cancer Res 2005; 65: 5181-9.

61. Kalinichenko VV, Major ML, Wang X, et al. Foxm1b transcription factor is essential for development of hepatocellular carcinomas and is negatively regulated by the p19ARF tumor suppressor. Genes Dev 2004; 18: 830-50.

62. Noori-Daloii MR, Vand Rajabpour F. Roles of miRNAs in gene expression regulation, apoptosis, diagnosis and treatment of cancer. Medical Science Journal of Islamic Azad Univesity-Tehran Medical Branch 2011; 21: 151-161.

63. Sonkoly E, Loven J, Xu N, et al. MicroRNA-203 functions as a tumor suppressor in basal cell carcinoma. Oncogenesis 2012; 1: e3.

64. Shahshahani M, Ehsani A, Noormohammadpour P, Gholamali F. 595nm Pulsed dye laser: an alternative to treat basal cell carcinomas. J Lasers Med Sci 2011; 2: 98-102.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-19]

65. Tabs S, Avci O. Induction of the differentiation and apoptosis of tumor cells in vivo with efficiency and selectivity. Eur J Dermatol 2004; 14: 96-102.

66. Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. N Engl J Med 2009; 361: 1164-72.

67. Dirix L, Rutten A. Vismodegib: a promising drug in the treatment of basal cell carcinomas. Future Oncol 2012; 8: 915-28.

68. 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.

69. Weiss GJ, Von Hoff DD. Hunting the hedgehog pathway. Clin Pharmacol Ther 2010; 87: 743-7.

70. Doggrell SA. The hedgehog pathway inhibitor GDC-0449 shows potential in skin and other cancers. Expert opin Investig Drugs 2010; 19: 451-4.

71. Queiroz KC, Spek CA, Peppelenbosch MP. Targeting Hedgehog signaling and understanding refractory response to treatment with Hedgehog pathway inhibitors. Drug Resist Updat 2012; 15: 211-22.

72. Tabrizi M, Youssefian L. Cell signaling in cancer treatment and prevention. In: Mehdipour P (ed.) Bridging cell biology and genetics to the cancer clinic. Transworld Research Network, 2011; 37-58.

73. Ross JS, Fletcher JA, Linette GP, et al. The Her-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy. Oncologist 2003; 8: 307-25.

74. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005; 353: 1659-72.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-19]

Basal cell carcinoma: From molecule to therapy

Fatemeh VandRajabpour, MSc[1]
Reza Raoofian, MD[1]
Fatemeh Gholamali, MD[2]
Pedram Noormohammadpour, MD[2]
Morteza Hashemzadeh Chaleshtori, PhD[1]
Mina Tabrizi, MD, PhD[2]

1. Department of Medical Genetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Department of Dermatology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3. Cellular and Molecular Research Center, Yasooj University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran.

Basal cell carcinoma (BCC) is the most common cancer in Iran and in the world and its prevalence may become equivalent to the prevalence of all other cancers combined in the future. The Hedgehog (Hh) signaling pathway has an important role in tumorigenesis of BCC. Mutations in PTCH and Smo molecules of this pathway account for 85% to 95% of sporadic BCCs and also most cases of inherited cases. Currently, several treatment methods exist for this cancer. Mohs surgery and removing the whole tumor with free margins are the most efficient way for metastatic and highly invasive BCCs. According to the latest findings, small inhibitor molecules of the Hh pathway are becoming highlighted in drug production. Vismodegib an inhibitor of Smo, was approved by the Food and Drug Administration in 2012 as a drug for metastatic and highly invasive BCCs. Therefore, strategic targeting of signaling molecules has demonstrated success and holds great potential in medicine.

Keywords: basal cell carcinoma, signaling transduction, patched receptor, Smo, Gli1, Mohs surgery, vismodegib.

Received: Nov 2, 2013 Accepted: Dec 22, 2013

Dermatology and Cosmetic 2013; 4 (3): 226-242

Corresponding Author:
Mina Tabrizi, MD, PhD

Department of Medical Genetics, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, P.O. Box 14155-6447, Zip code 14176-13151
Email: tabrizi@tums.ac.ir

Conflict of interest: None to declare

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-19]