

# Charakterystyka raków podstawnocomórkowych skóry oraz związek ich rozwoju ze szlakiem transdukcji sygnału wewnątrzkomórkowego *sonic hedgehog*

## Characteristics of basal cell carcinoma and relations of their development with the *sonic hedgehog* pathway

Dorota Sobolewska-Sztychny, Aleksandra Lesiak

Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Praca finansowana z grantu NCN nr 2012/05/B/NZ5/01885 oraz funduszu prac statutowych UM w Łodzi nr 503/1-152-01/503-01.

### STRESZCZENIE

Raki podstawnocomórkowe to najczęstsze nowotwory skóry u ludzi rasy kaukaskiej. W ostatnich latach obserwuje się znaczny wzrost liczby zachorowań na BCC w coraz młodszych grupach wiekowych, co skutkuje licznymi badaniami nad ich patogenezą i nowymi metodami terapeutycznymi. BCC to nowotwór miejscowo złośliwy, charakteryzujący się niską śmiertelnością i powolnym wzrostem, choć niekiedy może prowadzić do destrukcji otaczających tkanek. Do powszechnie uznanych czynników ryzyka rozwoju BCC zalicza się: niski fototyp skóry, podeszły wiek, narażenie na czynniki rakotwórcze, na przykład arsen, naftę czy promieniowanie jonizujące. Jednak niewątpliwie najważniejszym i najszerzej badanym czynnikiem ryzyka BCC jest promieniowanie ultrafioletowe. Potwierdzeniem wpływu promieniowania na proces kancerogenezy jest fakt, że blisko 80% BCC zlokalizowanych jest w okolicy ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe, czyli na głowie, szyi i kończynach górnych. Istotną rolę w procesie skórnej kancerogenezy przypisuje się ostatnio także czynnikiem genetycznym, między innymi dysregulacji ścieżki *sonic hedgehog*.

**Forum Derm. 2015; 1: 1, 1-5**

**Słowa kluczowe:** rak podstawnocomórkowy skóry, szlak *sonic hedgehog*, niemelanocytowe nowotwory skóry, czynniki ryzyka

### ABSTRACT

Basal cell carcinoma is the most common form of skin cancer in Caucasian race. In recent years, we have observed a growing number of patients with BCC. Furthermore, the incidence of BCC is rising in younger populations, which results in many scientific studies on its pathogenesis and new treatment. BCC is a locally malignant, slow-growing tumor, with low mortality rates, although sometimes may be locally aggressive and leads to destruction of circumfluent tissues. The widely recognized risk factors for the BCC development are: low skin phenotype, elderliness, exposure to carcinogens, for example arsenic, oil or ionising radiation. But the most important risk factor is excessive exposure to ultraviolet radiation. The fact that almost 80% of all BCCs are localized on sun-exposed skin, namely the head, neck, and hands, confirms the essential role of ultraviolet radiation in skin cancerogenesis. Genetic factors also play an important role in BCC development. In the last decade, the role of the *sonic hedgehog* pathway in their pathogenesis has been explored.

**Forum Derm. 2015; 1: 1, 1-5**

**Key words:** basal cell carcinoma, *sonic hedgehog* pathway, non-melanoma skin cancer, risk factors

Rak podstawnocomórkowy (BCC, *basal cell carcinoma*) to najczęstszy nowotwór skóry i zarazem najczęstszy nowotwór występujący wśród ludzi rasy kaukaskiej. Zaliczany jest wraz z rakiem kolczystokomórkowym skóry (SCC, *squamous cell carcinoma*) do grupy niemelanocytowych nowotworów skóry (NMSC, *non-melanoma skin cancer*) [1].

Dane epidemiologiczne wskazują, iż BCC stanowi około 29% wszystkich raków, a średnie życiowe ryzyko zachorowania na ten nowotwór w populacji osób z niskim fototypem

skóry sięga blisko 30% [2]. W ostatnich latach obserwuje się ogólnosiłowy wzrost liczby zachorowań na BCC. W USA w 1996 roku ilość nowo rozpoznanych przypadków BCC kształtowała się na poziomie 500 tys., w 2002 roku wynosiła blisko 900 tys., natomiast w 2005 roku przekroczyła 1 milion, co wskazuje na wzrastającą częstość występowania tego nowotworu w populacji amerykańskiej [3, 4]. W krajach, które zamieszkuje populacja o niskiej fenotypowo skórze liczby te są jeszcze wyższe. Największą liczbę zachorowań

### Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak, Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Plac J. Hallera 1, bud. 6 90-647 Łódź, e-mail: lesiak\_ola@interia.pl

notuje się w Australii, gdzie zachorowalność na BCC wzrasta corocznie o 1–2% [5].

Wzrost częstości zachorowań na NMSC w ostatnich latach został udokumentowany także w Polsce. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, zapadalność na raka skóry wyniosła w 2000 roku ponad 2700 nowych zachorowań u kobiet i ponad 2600 u mężczyzn, natomiast w 2010 roku kształtowała się na poziomie blisko 5300 u kobiet i 4800 u mężczyzn [6].

Mimo pojawiania się licznych doniesień o systematycznym wzroście zachorowań na niemelanocytowe nowotwory skóry, warto podkreślić problem niedostatecznej rejestracji liczby zachorowań na te nowotwory. Oszacowano, że w krajach europejskich poziom zaniżenia ewidencji przypadków raka podstawnokomórkowego skóry wynosi 30–50% [7]. Prawdopodobnie stan taki wynika z faktu nieprawidłowego prowadzenia dokumentacji medycznej oraz usuwania zmian o typie raka podstawnokomórkowego w gabinetach prywatnych, bez późniejszej weryfikacji histopatologicznej.

Rak BCC to nowotwór miejscowo złośliwy, charakteryzujący się niską śmiertelnością i powolnym wzrostem, choć niekiedy może prowadzić do destrukcji otaczających tkanek [8]. Ryzyko przerzutów BCC jest bardzo małe i wynosi < 0,1%. W literaturze światowej opisano dotychczas jedynie 400 przypadków przerzutów BCC do innych narządów, między innymi do węzłów chłonnych, płuc, wątroby czy kości [9, 10]. Umieszczenie nowotworu ma często związek z narażeniem na promieniowanie ultrafioletowe i w 80% przypadków zlokalizowany jest w obrębie głowy i szyi.

Istnieje wiele metod terapii BCC, jednak chirurgiczne usunięcie tkanki nowotworowej jest najczęstszym postępowaniem. Wydaje się, że zabieg chirurgiczny wiąże się z najmniejszym ryzykiem nawrotów, a całkowitą remisję zmiany uzyskuje się średnio u 90% pacjentów [11]. Nawroty BCC w tym samym miejscu zdarzają się rzadko i dotyczą < 2% przypadków. Rokowanie BCC związane jest także z typem nowotworu. W zależności od cech klinicznych i morfologicznych wyróżniamy kilka postaci BCC, takich jak: guzkowa, wrzodziejąca, barwnikowa, powierzchowna i twardzinopodobna. Najczęściej występującym typem BCC jest postać guzkowa, która klinicznie prezentuje się jako niezapalny guzek, otoczony srebrzystym, perełkowatym wałem (ryc. 1).

Mimo licznych badań naukowych, etiologia rozwoju BCC wciąż pozostaje niejasna. Wiadomo, że powstanie nowotworu wymaga interakcji wielu czynników, zarówno wewnątrz- jak i zewnątrzkomórkowych. Nie ulega wątpliwości, że najważniejszym i najszerzej badanym czynnikiem ryzyka rozwoju BCC jest promieniowanie ultrafioletowe, czego potwierdzeniem jest znacznie częstsze występowanie nowotworu w okolicach na nie eksponowanych [12].



Rycina 1. Postać guzkowo-wrzodziejąca BCC

Do powszechnie uznanych czynników ryzyka rozwoju BCC zaliczamy także dodatni wywiad rodzinny w kierunku BCC, płęć męską, podeszły wiek oraz niski fototyp skóry (I i II) w skali Fitzpatricka [13]. Badania naukowe wskazują, iż osoby z jasną karnacją są 10–20 razy bardziej predysponowane do rozwoju BCC, w porównaniu z osobami z ciemną skórą, zamieszkującymi ten sam region [14].

W patogenezie BCC istotne wydaje się także przewlekłe narażenie na inne czynniki kancerogenne, takie jak: nafta, smoły węglowe, pestycydy, arsen, a także promieniowanie jonizujące [15–18]. Niezwykle istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju nowotworów skóry jest immunosupresja, czego potwierdzeniem jest zwiększona częstość występowania BCC wśród biorców przeszczepów narządów wewnętrznych, w porównaniu do populacji ogólnej [19]. Do chwili obecnej, nie udowodniono wpływu palenia tytoniu oraz regularnego spożywania alkoholu na ryzyko rozwoju BCC. Większość prac wskazuje na brak powiązania BCC ze stosowaniem powyższych używek, jednakże pojedyncze prace potwierdzają tę zależność [20–22]. Na podstawie dotychczasowych badań stwierdzono, że wystąpienie i rozwój niemelanocytowych nowotworów skóry stanowi wypadkową osobniczych cech genetycznych i fenotypowych oraz narażenia na czynniki środowiskowe [23].

W ostatnim czasie powstają coraz to nowsze metody badawcze, umożliwiające rozpatrywanie zjawiska kancerogenezy na poziomie molekularnym oraz aprobejające analizowanie zależności pomiędzy czynnikami środowisko-

wymi, genetycznymi oraz molekularnymi [24]. Dzięki temu możliwe było ustalenie, że istotną rolę w procesie skórnej kancerogenezy odgrywa także dysregulacja ścieżki przekazu wewnątrzkomórkowego *sonic hedgehog*

## SZLAK TRANSUDKCJI SONIC HEDGEHOG

Gen *hedgehog* (*HH*) został pierwotnie wykryty u muszki owocowej (*Drosophilla melanogaster*), natomiast trzy jego homologi zostały opisane u kręgowców. Do rodziny białek *hedgehog* należą: *Shh* (*sonic hedgehog homolog*), *Dhh* (*desert hedgehog homolog*) i *Ihh* (*indian hedgehog homolog*). Formą ulegającą największej ekspresji jest białko *Shh*, będące główną składową ścieżki i pełniące bardzo istotne funkcje w procesie embriogenezy jest, między innymi, regulatorem procesu migracji i różnicowania komórek, warunkuje prawidłowy rozwój cewy nerwowej, jelit, kończyn, płuc, mieszków włosowych, zębów czy oka. Aktywna forma białka *Shh* oddziałuje na komórki docelowe poprzez receptory błonowe, składające się z dwóch podjednostek — *Ptch* (*protein patched homolog*) i *Smo* (*smoothened*). Komponenta bezpośrednio związana z przyłączeniem białka *Shh*, zbudowana z 12 pętli przechodzących przez błonę komórkową to *Ptch* [25]. Białko *Smo* charakteryzuje się strukturą zbudowaną z 7 pętli, kształtem przypomina serpentynę i jest receptorem sprzężony z białkiem G [25, 26]. W przypadku nieobecności białka *Shh* w pobliżu komórek efektorowych *Ptch* i *Smo* tworzą wspólnie nieaktywny kompleks, a sygnał nie jest przekazywany do wnętrza komórki. W momencie pojawienia się cząsteczki białka i przyłączenia jej do podjednostki *Ptch* dochodzi do rozszczepienia kompleksu, a podjednostka *Smo* przestaje być blokowana. Aktywna podjednostka *Smo* uruchamia szereg reakcji komórkowych, co skutkuje przemieszczeniem się czynników transkrypcyjnych *Gli* do jądra komórkowego. Połączenie czynnika transkrypcyjnego *Gli* z fragmentem DNA w jądrze komórkowym powoduje uruchomienie procesu transkrypcji genów zależnych od *SHH* [27]. Ścieżka przekazu szlaku wewnątrzkomórkowego *sonic hedgehog* przedstawiona została na rycinie 2.

## ROLA SZLAKU SONIC HEDGEHOG W ROZWOJU RAKÓW PODSTAWNOKOMÓRKOWYCH

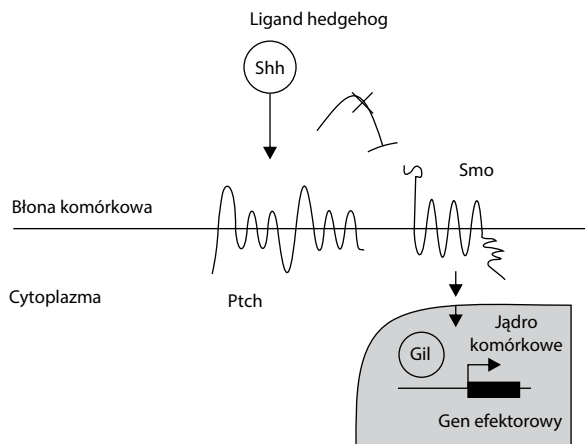
Rola szlaku wewnątrzkomórkowego *sonic hedgehog* została potwierdzona w inicjacji procesu nowotworzenia wielu typów nowotworów. Dotychczasowe dane, dotyczące dysregulacji szlaku *sonic hedgehog*, wskazują na jego niewątpliwy udział nie tylko w rozwoju BCC, ale także raka piersi, trzustki, wątroby, dróg żółciowych, żołądka, prostaty czy płuc [28–35]. Za główny mechanizm prowadzący do dysregulacji ścieżki *sonic hedgehog* uważa się mutacje genetyczne oraz nadekspresję lub nieodpowiednią ekspresję białek tego szlaku.

W prawidłowych warunkach szlak *sonic hedgehog* pełni kluczową rolę w rozwoju embrionalnym, natomiast w organizmach dorosłych jest do pewnego stopnia wyciszony. Jego reaktywacja zachodzi podczas zjawiska regeneracji i naprawy tkanek, w związku z czym zaburzenia w trakcie tych procesów mogą przyczynić się do zjawiska kancerogenezy [36].

Postęp w rozumieniu zjawisk molekularnych, prowadzących do powstawania BCC, rozpoczął się od opisanego w 1894 roku grupy pacjentów z cechami dziedzicznego zespołu Gorlina [37]. Zespół ten charakteryzuje się obecnością mnogich BCC, które pojawiają się zwykle w 2–3 dekadzie życia i mogą być rozsiane na całym ciele. Od czasu opisanego pierwszych przypadków zespołu, prowadzono liczne badania w celu zrozumienia molekularnych mechanizmów leżących u jego podstawy. W wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono, że głównym powodem powstawania zespołu Gorlina jest mutacja genetyczna w genie supresorowym *PTCH*, który odpowiedzialny jest za ochronę komórek przed nieprawidłową proliferacją [38]. Częstość mutacji w genie *PTCH* u pacjentów z zespołem mnogich nabłoniaków podstawokomórkowych wynosi 40–80%, natomiast w przypadku raków sporadycznych częstość ich występowania szacuje się na 12–38% [39]. Warto zwrócić uwagę, że blisko połowa z wykrytych w obrębie genu *PTCH* mutacji ma charakter tranzycji C → T lub CC → TT, co wiąże się z niewątpliwie istotną rolą promieniowania ultrafioletowego w powstaniu tych zaburzeń [40].

Rozpatrując związek zaburzeń genetycznych w obrębie genów szlaku *sonic hedgehog* z predyspozycją do rozwoju BCC, należy zwrócić uwagę na uwarunkowany genetycznie zespół *Xeroderma pigmentosum*. W opublikowanym dotychczas piśmiennictwie, wskazuje się na szczególną rolę mutacji w genach *PTCH*, *SHH* oraz *SMO* w jego patogenezie.

W ostatnim czasie pojawiły się doniesienia analizujące wpływ obecności polimorfizmów w genach szlaku *sonic hedgehog* na predyspozycję do rozwoju nowotworów wielu narządów. Rezultaty tych badań potwierdziły, że formy polimorficzne mają wpływ nie tylko na ujawnienie się nowotworu, ale także na jego dalszy przebieg. W piśmiennictwie światowym odnaleźć można dane, wskazujące na to, że obecność pewnych wariantów polimorficznych w genach szlaku *sonic hedgehog* wiąże się z kilkudziesięciokrotnie zwiększonym ryzykiem rozwoju BCC. Dotychczasowe, liczne prace analizujące mutację w obrębie genów szlaku *sonic hedgehog* zaowocowały powstaniem i wdrożeniem nowych strategii terapeutycznych. Pierwszą z odkrytych substancji, hamującą aktywność szlaku *sonic hedgehog* była cyklopamina, będąca alkaloidem roślinnym występującym w ciemniźnicy (roślina z rodziny liliowatych). Cyklopamina jest inhibitorem białka *Smo* i może prowadzić do całkowitej regresji nowotworu. Mimo jej wysokiej



**Rycina 2.** Ścieżka przekazu szlaku wewnątrzkomórkowego *sonic hedgehog*

skuteczności w zatrzymywaniu procesu nowotworowego na modelach zwierzęcych, substancja ta nie została zarejestrowana do stosowania w praktyce. Wiązało się to głównie z trudnościami w syntezie chemicznej, jak i toksycznym jej działaniem w stosunku do innych białek, ze względu na małą selektywność [41].

W styczniu 2012 roku wprowadzono na rynek lek vismodegib, który zarejestrowano do leczenia objawowego BCC z przerzutami oraz miejscowo zaawansowanego BCC, niespełniającego kryteriów leczenia chirurgicznego lub radioterapii [42, 43]. Mechanizm działania leku opiera się na inhibicji białka *Smo*, co w efekcie hamuje działanie czynników transkrypcyjnych z rodziny *Gli* i uniemożliwia transkrypcję genów odpowiedzialnych za nowotworzenie. Dotychczasowe obserwacje wskazują, że Vismodegib charakteryzuje się wysoką skutecznością [44]. W 2015 roku pojawiły się jednak dane, wskazujące na obecność dwóch mutacji w genie *SMO*, uniemożliwiających prawidłowe przyłączenie się leku i powodujących oporność na jego działanie [45, 46]. Świadczy to bez wątpienia o konieczności poszukiwania nowych metod leczenia i ciągłego doskonalenia terapii przeciwnowotworowych.

**PIŚMIENNICTWO**

1. Trakatelli M., Ulrich C., del Marmol V. i wsp. Epidemiology of non-melanoma skin cancer (NMSC) in Europe: accurate and comparable data are needed for effective public health monitoring and interventions. *Br. J. Dermatol.* 2007; 156: 1–7.
2. De Pinho R.A. The age of cancer. *Nature* 2000; 408: 248–254.
3. Wu S., Han J., Li W.Q. i wsp. Basal-cell carcinoma incidence and associated risk factors in U.S. women and men. *Am. J. Epidemiol.* 2013; 178: 890–897.
4. Pessoa Chinem V. Epidemiology of basal cell carcinoma. *An. Bras. Dermatol.* 2011; 86: 292–395.
5. Leiter U., Garbe C. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer-the role of sunlight. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2008; 624: 89–103.
6. Krajowy Rejestr Nowotworów: [www.onkologia.org.pl](http://www.onkologia.org.pl)
7. Eisemann N., Waldmann A., Geller A.C. i wsp. Non-melanoma skin cancer incidence and impact of skin cancer screening on incidence. *J. Invest. Dermatol.* 2014; 134: 43–50.

8. Tili C.M., Van Steensel M.A., Krekels G.A. i wsp. Molecular aetiology and pathogenesis of basal cell carcinoma. *Br. J. Dermatol.* 2005; 152: 1108–1124.
9. Lo J.S., Snow S.N., Reizner G.T. i wsp. Metastatic basal cell carcinoma: report of twelve cases with a review of the literature. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1991; 24: 715–719.
10. Wadhwa A., Fazio M., Bricca G. i wsp. Metastatic basal cell carcinoma: a case report and literature review. How accurate is our incidence data? *Dermatol. Online J.* 2006; 12: 7.
11. Skelton L.A. The effective treatment of basal cell carcinoma. *Br. J. Nurs.* 2009; 8: 348–350.
12. Lovatt T.J., Lear J.T., Bastrilles J. i wsp. Associations between ultraviolet radiation, basal cell carcinoma site and histology, host characteristics, and rate of development of further tumors. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005; 52: 468–473.
13. Lesiak A., Slowik-Rylska M., Rogowski-Tylman M. i wsp. Risk factors in Central Poland for the development of superficial and nodular basal cell carcinomas. *Arch. Med. Sci.* 2010; 6: 270–275.
14. Green A., Battistutta D. Incidence and determinants of skin cancer in a high-risk Australian population. *Int. J. Cancer* 1990; 46: 356–361.
15. Kennedy C., Bajdik C.D., Willemze R. i wsp. Chemical exposures other than arsenic are probably not important risk factors for squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma and malignant melanoma of the skin. *Br. J. Dermatol.* 2005; 152: 194–197.
16. Śpiewak R. Pesticides as a cause of occupational skin diseases in farmers. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2001; 8: 1–5.
17. Braun-Falco O., Burgdorf W.H.C., Plewig G. i wsp. *Dermatologia*. Tom III. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2011: 1372–1373.
18. Mizuno T., Tokuoka S., Kishikawa M. i wsp. Molecular basis of basal cell carcinogenesis in the atomic-bomb survivor population: p53 and PTCH gene alterations. *Carcinogenesis* 2006; 27: 2286–2294.
19. Rubin A.I., Chen E.H., Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2262–2269.
20. Freedman D.M., Sigurdson A., Doody M.M. i wsp. Risk of basal cell carcinoma in relation to alcohol intake and smoking. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2003; 12: 1540–1543.
21. Wojno T.H. The association between cigarette smoking and basal cell carcinoma of the eyelids in women. *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 1999; 15: 390–392.
22. de Vries E., Trakatelli M., Kalabalikis D. i wsp. Known and potential new risk factors for skin cancer in European populations: a multicentre case-control study. *Br. J. Dermatol.* 2012; 167: 1–13.
23. Vermeer B.J., Hurks M. The clinical relevance of immunosuppression by UV irradiation. *J. Photochem. Photobiol.* 1994; 24: 149–154.
24. Sahebjam S., Siu L.L., Razak A.A. The Utility of Hedgehog Signaling Pathway Inhibition for Cancer. *Oncologist* 2012; 17: 1090–1099.
25. Alcedo J., Ayzenson M., Von Ohlen T. i wsp. The *Drosophila* smoothed gene encodes a seven-pass membrane protein, a putative receptor for the hedgehog signal. *Cell* 1996; 86: 221–232.
26. van den Heuvel M., Ingham P.W. Smoothed encodes a receptor-like serpentine protein required for hedgehog signalling. *Nature* 1996; 382: 547–551.
27. Kinzler K.W., Vogelstein B. The *GLI* gene encodes a nuclear protein which binds specific sequences in the human genome. *Mol. Cell Biol.* 1990; 10: 634–642.
28. Tao Y., Mao J., Zhang Q. i wsp. Overexpression of Hedgehog signaling molecules and its involvement in triple-negative breast cancer. *Oncology Letters* 2011; 2: 995–1001.
29. Fendrich V., Oh E., Bang S. i wsp. Ectopic Overexpression of Sonic Hedgehog (Shh) Induces Stromal Expansion and Metaplasia in the Adult Murine Pancreas. *Neoplasia* 2011; 13: 923–930.
30. Kim Y.J., Park S.B., Park J.Y. i wsp. The sonic hedgehog pathway as a treatment target for extrahepatic biliary tract cancer. *Mol. Med. Rep.* 2012; 5: 12–16.
31. Guo L.Y., Liu P., Wen Y. i wsp. Sonic Hedgehog signaling pathway in primary liver cancer cells. *Asia Pac. J. Trop. Med.* 2014; 7: 735–738.
32. Lee S.Y., Han H.S., Lee K.Y. i wsp. Sonic hedgehog expression in gastric cancer and gastric adenoma. *Oncol. Rep.* 2007; 17: 1051–1055.
33. Datta S., Datta M.W. Sonic Hedgehog signaling in advanced prostate cancer. *Cell Mol. Life Sci.* 2006; 63: 435–448.
34. Jiang W.G., Ye L., Ruge F. i wsp. Expression of Sonic Hedgehog (SHH) in human lung cancer and the impact of YangZheng XiaoJi on SHH-mediated biological function of lung cancer cells and tumor growth. *Anticancer Res.* 2015; 35: 1321–1331.

35. Watkins D.N., Berman D.M., Burkholder S.G. i wsp. Hedgehog signalling within airway epithelial progenitors and in small-cell lung cancer. *Nature* 2003; 422: 313–317.
36. Varjosalo M., Taipale J. Hedgehog: Functions and mechanisms. *Genes Dev.* 2008; 22: 2454–2472.
37. Gorlin G.J., Goltz R.W. Multiple Nevoid Basal-Cell Epithelioma, Jaw Cysts and Bifid Rib — A Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1960; 262: 908–912.
38. Lindström E., Shimokawa T., Toftgård R. i wsp. PTCH mutations: distribution and analyses. *Hum. Mutat.* 2006; 27: 215–219.
39. Boutet N., Bignon Y.J., Drouin-Garraud V. i wsp. Spectrum of PTCH1 mutations in French patients with Gorlin syndrome. *J. Invest. Dermatol.* 2003; 121: 478–481.
40. Aszterbaum M., Rothman A., Johnson R.L. i wsp. Identification of mutations in the human PATCHED gene in sporadic basal cell carcinomas and in patients with the basal cell nevus syndrome. *J. Invest. Dermatol.* 1998; 110: 885–888.
41. Włodarkiewicz A., Sobjanek M., Michajłowski I. Molecular strategies in the treatment of skin cancers. *Przegl. Dermatol.* 2012; 99: 120–124.
42. Ali F., Lear J.T. Systemic treatments for basal cell carcinoma (BCC): the advent of dermatology in BCC. *Br. J. Dermatol.* 2013; 169: 53–57.
43. Sekulic A., Migden M.R., Oro A.E. i wsp. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2012; 7: 2171–2179.
44. von Hoff D.D., LoRusso P.M., Rudin C.M. i wsp. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N. Eng. J. Med.* 2009; 361: 1164–1172.
45. Ridky T.W., Cotsarelis G. Vismodegib resistance in basal cell carcinoma: not a smooth fit. *Cancer Cell* 2015; 7: 315–316.
46. Pricl S., Cortelazzi B., Dal Col V. Smoothed (SMO) receptor mutations dictate resistance to vismodegib in basal cell carcinoma. *Mol. Oncol.* 2015; 9: 389–397.